

Una mirada a lo mejor del ACC 2014

Dras. Agustina Bonino¹, Fabiana Narbondo²

La primera reunión de la American College of Cardiology (ACC), precursora de la actual Annual Scientific Session, tuvo lugar en 1951 con 275 asistentes. A finales de 1950, los programas educativos de la ACC alcanzaron un máximo de 2.500 asistentes. Desde entonces, la ACC Annual Scientific Session es uno de los más destacados eventos para la comunidad cardiovascular, y cada año decenas de miles de profesionales cardiovasculares de todo el mundo participan en la misma ⁽¹⁾. Solo un pequeño número de profesionales uruguayos concurre a este evento, por lo que surgió la idea de crear este espacio para compartir con los miembros de nuestra Sociedad lo destacado de la ACC's 63rd Annual Scientific Session (Washington D.C., Estados Unidos, 29-31 de marzo de 2014).

Hemos seleccionado algunos de los estudios presentados que consideramos relevantes.

1. MADIT-CRT. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy. Seguimiento a siete años. Presentado por Ilan Goldenberg, Rochester, Nueva York, Estados Unidos.
2. CRYSTAL-AF. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation. Presentado por Rod S. Passman, Chicago, Illinois, Estados Unidos.
3. SYMPLICITY HTN-3. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. Presentado por Deepak L. Bhatt, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.
4. TVT REGISTRY. One-Year Outcomes from the STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry. Presentado por David R. Holmes, Rochester, Minnesota, Estados Unidos.
5. HEAT PPCI. How Effective Are Antithrombotic Therapies in Primary PCI. Presentado por Adeel Shahzad, Liverpool, Inglaterra.
6. NAPLES III. Novel Approaches in Preventing or Limiting Event III TriaL. Presentado por Carlo Briguori, Nápoles, Italia.

Los datos fueron obtenidos en parte de las presentaciones verbales o de revistas científicas en formato electrónico, dado que algunos de los ensayos no se han publicado aún en su versión final.

1. Editora Adjunta, Revista Uruguaya de Cardiología.
2. Pasante, Consejo Editorial, Revista Uruguaya de Cardiología

MADIT-CRT: The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy. Seguimiento a siete años

Estudio publicado inicialmente en 2009 que demostró la seguridad y eficacia de la terapia de resincronización asociada a desfibrilador automático implantable (TRC-D) en pacientes con bloqueo de rama izquierda (BRI) con QRS ≥ 130 msec, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 30\%$ e insuficiencia cardíaca (IC) asintomática u oligosintomática (clase funcional de NYHA I o II). El beneficio de la TRC-D en este ensayo se debió principalmente a una reducción significativa del riesgo de eventos relacionados con IC en un seguimiento medio de 2,4 años, en comparación con el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) solo; sin demostrar beneficio significativo en la supervivencia⁽²⁾.

En el seguimiento a largo plazo el objetivo primario fue la mortalidad por todas las causas, incluyendo además un análisis de posibles efectos diferenciales de la TRC-D según la existencia o no de BRI, ausente en el protocolo inicial. Este estudio con una mediana de seguimiento de 5,6 años cuenta con una primera fase que incluye a 1.691 supervivientes del MADIT CRT, y una segunda fase con 854 pacientes incluidos en un registro⁽³⁾.

A los siete años de seguimiento la tasa acumulada de muerte por todas las causas entre pacientes con BRI fue de 29% en el grupo DAI, comparado con el 18% en el grupo TRC-D. Esto corresponde a un número necesario a tratar de 9, es decir, sería necesario tratar a nueve pacientes a lo largo de siete años para salvar una vida. En cuanto a los eventos no fatales relacionados con IC, se halló una probabilidad acumulada de eventos significativamente menor en los pacientes asignados al grupo TRC-D ($p < 0,001$). El beneficio en la supervivencia con la TRC-D se comprobó en cada uno de los subgrupos analizados, incluyendo pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica, hombres y mujeres, duración del QRS ≥ 150 ms y < 150 ms⁽³⁾.

Sin embargo, al analizar el grupo de pacientes sin BRI, no se obtuvo un beneficio significativo en la supervivencia ni en la probabilidad de eventos no fatales de IC en el grupo TRC-D comparado con el grupo DAI ($p = 0,21$ y $0,58$, respectivamente), observando una tendencia hacia el aumento del riesgo de muerte luego de un ajuste multivariado. Esta au-

sencia de beneficio con la TRC-D en pacientes sin BRI se observó tanto en pacientes con QRS ≥ 150 ms o < 150 ms, así como en aquellos con bloqueo de rama derecha o retrasos en la conducción intraventricular. No obstante, la constatación de un posible efecto nocivo de la TRC-D en esta población debe ser interpretado con precaución según los autores, dado que se obtuvo solamente luego de un ajuste multivariado y es por lo tanto sensible a la selección de covariables⁽³⁾.

En suma, en los pacientes con IC leve, disfunción ventricular izquierda y BRI, el implante precoz de un desfibrilador/resincronizador prolongó de forma significativa la supervivencia a largo plazo. Estos resultados consolidan la evidencia del beneficio del implante de este dispositivo en pacientes con IC clase funcional de la NYHA I o II, ya apuntado en estudios previos, como el propio MADIT-CRT, REVERSE o RAFT (este último en clases funcionales más avanzadas)^(2,4,5). Se desconoce el mecanismo por el cual el beneficio queda relegado a los pacientes con BRI. Una hipótesis es la diferente heterogeneidad en la despolarización ventricular entre ambos bloqueos de rama y su interacción con el frente de onda generado por la estimulación⁽⁶⁾.

Este ensayo constituye una evidencia relevante sobre el beneficio clínico que podemos obtener de la TRC-D en pacientes adecuadamente seleccionados. Igualmente no debemos dejar de lado las posibles complicaciones de un procedimiento más prolongado y complejo, cuando se lo compara con el implante de un DAI aislado. En un metaanálisis recientemente publicado en Europace, se destaca que la TRC-D se acompañó de un riesgo significativamente mayor de presentar eventos adversos periimplante comparado con el implante de un DAI solo. El desplazamiento de electrodos y la disección de seno coronario siguen siendo problemas importantes, entre otras complicaciones. Si bien la mayoría de los eventos adversos pueden no ser fatales, ciertamente podrían prolongar la hospitalización y así reducir la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, debemos tenerlo en cuenta en el momento de definir una estrategia optimizada para tratar a los pacientes con IC, sopesando cuidadosamente los pros y los contras de la TRC-D⁽⁷⁾.

CRYSTAL AF: Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation

Este estudio fue ideado para evaluar si una estrategia de monitoreo cardíaco a largo plazo es superior al monitoreo estándar para la detección de fibrilación auricular (FA) en los pacientes con accidente cerebro vascular (ACV) criptogénico. Se trata de un ensayo prospectivo, multicéntrico (55 centros en Estados Unidos, Canadá y Europa), aleatorizado, cuyo objetivo primario fue determinar el tiempo a la detección de FA a los seis meses luego del ACV, y sus objetivos secundarios principales la detección de FA a los 12 meses y el cambio de conducta hacia la anticoagulación oral (ACO) luego del diagnóstico de FA⁽⁸⁾.

Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 40 años, ACV criptogénico (o AIT clínico) en los últimos 60 días, con infarto documentado en la resonancia magnética (RM) o la tomografía computada (TC), y sin ningún mecanismo determinante (incluyendo la FA) luego de realizar: electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, monitoreo electrocardiográfico por 24 horas (por ejemplo, Holter), ecocardiograma transesofágico (ETE), angiotomografía o angiorresonancia de vasos de cabeza y cuello para descartar ateromatosis arterial, y detección de estados de hipercoagulabilidad en pacientes menores de 55 años de edad⁽⁸⁾.

Se incluyeron 441 pacientes con ACV previo de origen desconocido que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a recibir al menos 24 horas de monitoreo cardíaco estándar (grupo control) o monitoreo cardíaco implantable (grupo MCI). Este último dispositivo (Reveal ® XT, Medtronic) es capaz de monitorizar el ritmo cardíaco por un período de hasta tres años y cuenta con un algoritmo específicamente diseñado para detectar FA⁽⁸⁾. Es del tamaño de un pendrive y se implanta por debajo de la piel mediante un procedimiento ambulatorio breve, mínimamente invasivo⁽⁹⁾.

A los seis meses se había detectado FA en 8,9% de los pacientes con un monitor implantable frente a 1,4% en aquellos estudiados mediante técnicas de monitoreo estándar (hazard ratio [HR]=6,43, intervalo de confianza [IC] 95%:1,90-21,74; p=0,0006). Al año de seguimiento la detección de la arritmia fue de 12,4% versus 2% (HR [IC 95%] = 7,32 [2,57-20,81], p=0,0001), respectivamente. La mediana de tiempo a la primera detección de FA fue de 84 días en el grupo MCI versus 52,5 días en el grupo control a los 12 meses de seguimiento⁽¹⁰⁾.

En los pacientes asignados a recibir monitoreo cardíaco estándar se realizaron 121 ECG, 32 Holter de 24 horas y un registro de eventos resultando en una detección de FA en cuatro pacientes al año de seguimiento, mientras que se registraron 29 nuevos casos en el grupo MCI mediante un único dispositivo⁽⁹⁾.

Otros datos a destacar: 92,3% de los pacientes en el brazo MCI tenía una carga máxima de FA de un día de más de 6 minutos, y en 97% de los casos se cambió la conducta terapéutica hacia ACO luego del diagnóstico⁽¹⁰⁾.

En conclusión, la detección de FA en pacientes con ACV criptogénico aumenta a través del tiempo con el monitoreo, siendo muy superior en el grupo MCI, determinando un cambio de conducta terapéutica luego del diagnóstico en la amplia mayoría de los pacientes.

Aunque es pronto para definir las implicancias clínicas de este estudio, estos resultados hacen sospechar que bajaría la tasa de ACV considerado criptogénico. Las guías de ACV actualmente requieren solo 24 horas de vigilancia⁽¹¹⁾. Este nuevo estudio sugiere que el monitoreo continuo a largo plazo puede descubrir más FA en pacientes con ACV de causa desconocida, y puede ser útil si el monitoreo tradicional falla.

A pesar de ser un dispositivo caro, podría aportar un beneficio respecto a costos dado que un único dispositivo permite detectar la arritmia, en contraste con el gran número de estudios de monitoreo estándar que se requieren para detectarla en la práctica clínica actual. El Dr. Passman argumentó que “no hacer nada es siempre la opción más barata, pero si estamos previniendo ACV, esta tecnología tendrá un gran valor. Creo que el costo de no encontrar FA es probable que sea mucho mayor”. Los análisis de costo-efectividad están actualmente en curso⁽⁹⁾.

En una entrevista, el Dr. Richard Bernstein (Departamento de Neurología de la Universidad Northwestern Davee e investigador del estudio) destacó que las ventajas del dispositivo implantable superan con creces los riesgos, observando que solo en 2,4% de los casos se requirió extracción del dispositivo sin complicaciones a largo plazo⁽⁹⁾.

Un tema discutible es si todos los eventos detectados de FA son clínicamente significativos en términos de riesgo de ACV, aun en casos de episodios muy breves. El Dr. Rod Passman abordó esta cuestión durante su presentación y expresó que esto podría ser un problema en los pacientes sin ACV previo, pero el hecho de presentar como antecedente un ACV, los pone en alto riesgo de tener otro. “Si usted ha tenido un ACV y posteriormente se detectó FA, es difícil ignorarlo”, comentó⁽⁹⁾. De todos modos este estudio no fue diseñado para contestar esta pregunta y se requerirán otros trabajos para definir la adecuada conducta terapéutica en los distintos casos.

Esta constituye la primera fase en el monitoreo de FA a largo plazo, pero sin duda queda un largo camino por recorrer.

SYMPLECTIC HTN-3. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension

Este ha sido uno de los estudios más esperados del ACC 2014. Ensayos no ciegos anteriores han sugerido que la denervación de la arteria renal con catéter reduce la presión arterial (PA) en pacientes con hipertensión arterial (HTA) resistente^(12,13). Los resultados del SYMPLICITY HTN-3 apuntan a una dirección totalmente opuesta, por lo que la comunidad científica estaba muy expectante para conocer todos los detalles del ensayo que ha detenido, al menos por el momento, el desarrollo de esta técnica por parte de varias empresas⁽¹⁴⁾.

Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, prospectivo y controlado con placebo, que estudia la eficacia a los seis meses de la denervación renal (DR) en pacientes con HTA refractaria. Los criterios de inclusión comprendían tres fases. Inicialmente se seleccionó a pacientes con tratamiento médico óptimo en las últimas dos semanas (al menos tres fármacos a dosis máximas toleradas de los cuales uno era un diurético) y con presión arterial sistólica (PAS) en consulta ≥ 160 mmHg tras tres mediciones. Posteriormente, se les indicaba la realización de automedidas de PA en domicilio (AMPA) durante dos semanas con dos mediciones diarias, comprobando además la adherencia terapéutica mediante seguimiento y encuestas. A los pacientes con una PAS media ≥ 160 mmHg se les realizaba monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA) de 24 horas, seleccionando a aquellos con PAS media ≥ 135 mmHg⁽¹⁵⁾.

Finalmente, se incluyeron 535 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 2:1: 363 en el grupo de DR (utilizando el catéter de ablación Symplicity de Medtronic) y 171 en el grupo placebo (angiografía renal sin DR)⁽¹⁵⁾.

El objetivo primario de eficacia fue el cambio en la PAS en la consulta a los seis meses, y el objetivo secundario el cambio en las 24 horas de la PAS ambulatoria media, con una diferencia entre grupos de al menos 5 mmHg en las cifras en consulta y 2 mmHg en el MAPA. El punto final primario de seguridad fue un compuesto de muerte, enfermedad renal en etapa terminal, eventos embólicos, complicaciones renovasculares, crisis hipertensiva al mes o nueva estenosis de la arteria renal de más de 70% a los seis meses de seguimiento⁽¹⁵⁾.

Los dos grupos eran comparables en cuanto a las características basales y al tratamiento farmacológico. Los pacientes recibían un promedio de cinco fármacos antihipertensivos, cuatro de estos a la dosis máxima tolerada. La mayoría estaba tratado con hidroclorotiazida⁽¹⁵⁾.

Los resultados de la PAS en consulta a los seis meses fueron: $-14,13 \pm 23,93$ mmHg en el grupo DR frente a $-11,74 \pm 25,94$ mmHg en el grupo placebo, con una diferencia de $-2,39$ mmHg (IC 95% -6,89 a 2,12; $p=0,26$). Los resultados de la PAS en MAPA a los seis meses fueron: $-6,75 \pm 5,11$ mmHg en el grupo DR frente a $-4,79 \pm 17,15$ mmHg en el grupo placebo, con una diferencia de $-1,96$ mmHg (IC 95% -4,97 a 1,06; $p=0,98$). En el análisis por subgrupos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se cumplieron los criterios de seguridad comentados⁽¹⁵⁾.

Los autores concluyen que al contrario de otros estudios previos publicados, en este primer ensayo doble ciego, aleatorizado y comparado con “placebo simulado”, la DR es segura pero no disminuye la PAS de forma significativa en pacientes con HTA refractaria⁽¹⁵⁾.

Los resultados del SIMPLYCITY HTN-3 contradicen frontalmente los estudios previos. Lo hace con un estudio de mayor potencia estadística con criterios de inclusión muy estrictos confirmados mediante triple técnica (consulta, AMPA y MAPA).

A primera vista, la explicación más probable para los resultados de este estudio es la inclusión de un grupo control simulado. Ni el SYMPLICITY HTN-1 ni el HTN-2 contaban con un grupo placebo. Sin un grupo control los efectos del tratamiento pueden ser resultado de la propia participación en el estudio, con una disminución en las cifras de PA debida a una mayor adherencia a los fármacos antihipertensivos como resultado de un seguimiento más cercano durante el ensayo⁽¹⁶⁾.

El tiempo de seguimiento podría considerarse una limitación, sin embargo los estudios previos sobre el tema han demostrado el beneficio de la técnica ya a los seis meses. Además, el seguimiento se realiza con doble técnica (consulta y MAPA), lo que da gran consistencia a los resultados por ser la forma más fiable de determinar las cifras reales de PA⁽¹⁷⁾.

En cuanto a los objetivos planteados, se pueden considerar suficientemente laxos y no parecen clínicamente muy relevantes incluso al hablar de HTA refractaria (descenso de 5 mmHg y 2 mmHg de media para PAS en consulta y MAPA, respectivamente), especialmente cuando en ocasiones esta precisión no puede alcanzarse por los aparatos de medida ni por los profesionales sanitarios. Asimismo, la DR no fue superior al placebo en la reducción de las cifras de PAS⁽¹⁷⁾.

La falta de eficacia observada en el SYMPLICITY HTN-3 pudo estar causada por una de-

nervación incompleta o inefectiva, pero no contamos con marcadores confiables de DR. Igualmente, se utilizaron los mismos catéteres de ablación en los estudios SYMPLICITY previos. La amplia variabilidad en la respuesta a la DR plantea la pregunta de si este procedimiento podría ser más eficaz en pacientes seleccionados con estimulación simpática basal aumentada, tales como aquellos con IC⁽¹⁶⁾.

En conclusión, los resultados de este ensayo aportan una evidencia sólida que cuestiona enormemente la eficacia de la DR en la HTA refractaria, a pesar de lo cual no se la puede desterrar definitivamente del algoritmo terapéutico. Posiblemente debería considerarse como última alternativa, siendo necesarios nuevos estudios que permitan determinar qué pacientes hipertensos podrían beneficiarse más de esta técnica.

TVT REGISTRY. One-Year Outcomes from the STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry

La implantación percutánea de una prótesis valvular en posición aórtica (IPPVA) recibió la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) en 2011, para el tratamiento de la estenosis aórtica severa sintomática en pacientes inoperables por abordaje transfemoral, ampliando su utilización a partir de 2012 a aquellos pacientes de alto riesgo pero operables por abordaje transfemoral o transapical⁽¹⁸⁾.

Se inició un registro en Estados Unidos (Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy [STS/ACC TVT] Registry) con el fin de satisfacer una condición para la cobertura de Medicare y facilitar la evaluación de resultados y la comparación con otros ensayos y registros internacionales⁽¹⁸⁾.

El objetivo de este estudio fue documentar la experiencia comercial inicial con la IPPVA en Estados Unidos. Se realizó una publicación inicial en diciembre de 2013 que incluyó los resultados de la evolución intrahospitalaria y a los 30 días del procedimiento⁽¹⁸⁾. En el ACC 2014 se presentaron los datos de la evolución al año.

En este último análisis se revisaron los datos de 5.980 pacientes sometidos a IPPVA en 224 centros utilizando la válvula Sapien⁽¹⁹⁾. Los objetivos primarios fueron el ACV y la mortalidad por todas las causas intrahospitalarios, y al año de seguimiento. Los objetivos secundarios incluyeron las complicaciones del procedimiento, del acceso vascular y asociadas a indicaciones médicas. La evaluación preoperatoria fue realizada por al menos dos cirujanos cardíacos utilizando el score STS PROM (predictor de riesgo de mortalidad operatoria)⁽¹⁸⁾.

La edad media de la población fue de 85 años, destacando la inclusión de algunos pacientes mayores de 95 años. Uno de cada cinco sujetos fue considerado inoperable, pero el score STS promedio fue de 7,1. El 12% de los pacientes tenía un STS score > 15, mientras que 57% presentaba una puntuación de STS < 8⁽¹⁹⁾.

Se registró una mortalidad y ACV intrahospitarios de 5,3% y 1,7%, respectivamente. A los seis meses del implante, la mayoría de los pacientes que tuvieron un procedimiento exitoso seguían con vida y sin hospitalizaciones posteriores. Al año de seguimiento, la mortalidad fue de 26,2% y los ACV 3,6%. A mayor edad al momento del procedimiento, mayor mortalidad. En los pacientes menores de 75 años la mortalidad fue de 21,5%, mientras que en los mayores de 95 fue de 31,9%. Además de la edad, la mortalidad se asoció a las siguientes variables: sexo masculino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa, enfermedad renal avanzada, sitio de acceso (distinto al femoral) y STS score, reportando una mortalidad de 40% para aquellos con una puntuación de STS > 15. Sin embargo, el análisis multivariado identificó el sexo femenino como la única variable asociada a ACV⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En cuanto a otras complicaciones, se requirió la conversión a cirugía a corazón abierto en 1,4% de los casos y se registraron complicaciones valvulares en 2,1% de los pacientes⁽²¹⁾.

Un tema discutido con los panelistas fue el relacionado a la “ampliación de riesgo” (“risk creep”), un fenómeno en el que los médicos realizan el procedimiento en pacientes con riesgos cada vez más bajos en comparación con los ensayos clínicos. El Dr. Holmes comentó que el tema se está abordando mediante el desarrollo de un modelo específico de riesgo para IPPVA, pero agregó que la evaluación del médico individual y el juicio clínico es el mayor factor de confusión y actualmente no se cuenta con una adecuada forma de medirlo. Holmes explicó que a veces los médicos toman decisiones sobre los procedimientos menos invasivos basados en factores que la puntuación STS podría no incluir⁽²¹⁾.

En relación con las variables asociadas a mortalidad, se mencionó que la identificación de estas asociaciones es esencial para el desarrollo de modelos de predicción de riesgo y ayudará en el desarrollo de

criterios de selección para IPPVA. El Dr. Holmes añadió que el aumento del riesgo de ACV en mujeres se ha observado en otras especialidades, como la electrofisiología, y podría deberse a las diferencias en la hipertensión, a los factores de riesgo asociados a esta, o puede estar relacionada con el tamaño del catéter, entre otros factores⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En conclusión, entre los pacientes que se sometieron a IVPPA en los centros adjuntos al STS/ACC TTV Registry, la mortalidad intrahospitalaria fue de 5,3% y la de ACV de 1,7%, siendo al año de 26,2% y 3,6%, respectivamente. Estos datos son comparables a los de ensayos aleatorizados y a registros previos realizados en otros países^(18,22,23).

HEAT PPCI. How Effective Are Antithrombotic Therapies in Primary PCI

En este estudio se compara la eficacia de la HNF versus bivalirudina en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) sometidos a ATC primaria, sin administración rutinaria de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa (IGP)^(24,25).

Se trata de un ensayo controlado, aleatorizado y llevado a cabo en un único centro, que incluyó a 1.829 pacientes con IAM que serían sometidos a ATC primaria. Se aleatorizaron al momento de la presentación en una proporción 1:1 a recibir: HNF ($n=914$) o bivalirudina ($n=915$). Los criterios de exclusión fueron: sangrado activo en la presentación, contraindicación para el uso de antiagregación plaquetaria, intolerancia o contraindicación conocida a la medicación utilizada y participación previa en el mismo ensayo. Se aplicó una estrategia de consentimiento retardada, con consentimiento informado posterior en la fase de recuperación, con aprobación ética completa (National Research Ethics Service, Reino Unido). Los datos de los pacientes fallecidos previo al consentimiento fueron incluidos en el estudio^(24,25).

La dosis de los fármacos administrados fueron las siguientes: 70 U/kg i/v preprocedimiento para la HNF, y 0,75 mg/kg i/v en bolo seguido de 1,75 mg/kg i/v por hora durante el procedimiento, para la bivalirudina. En ambos grupos se realizó doble antiagregación plaquetaria previa y se utilizó IGP (abciximab) como medida selectiva de rescate según las indicaciones actuales de las guías de la European Society of Cardiology (ESC)^(24,25).

El objetivo primario de eficacia fue la incidencia de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) a los 28 días, que incluyen: mortalidad por todas las causas, ACV, reinfarto o revascularización adicional de la lesión culpable no planificada. El objetivo primario de seguridad fue el sangrado mayor, tipo 3-5 según la definición de Bleeding Academic Research Consortium (BARC)^(24,25).

La edad media fue de 63 años, 29% mujeres y 13% diabéticos. Se utilizó el acceso radial en 80% de los pacientes, realizando trombectomía en 59%. Se implantó stent liberador de fármacos en 80% de los

casos. En 99,6% de los pacientes se administraron antagonistas del ADP previa (12% clopidogrel, 27% prasugrel y 61% ticagrelor). La utilización de abciximab fue de 13,5% en el grupo bivalirudina versus 15,5% en el grupo HNF, sin diferencia estadística significativa^(24,25).

El objetivo primario de eficacia ocurrió en 8,7% del grupo bivalirudina versus 5,7% del grupo HNF, RR = 1,52 (IC 95% 1,1-2,1), p=0,01. Se registró: muerte en 5,1% versus 4,3%, ACV en 1,6% versus 1,2%, reinfarto 2,7% versus 0,9%, revascularización no planificada 2,7% versus 0,7% y trombosis intrastent 3,4% versus 0,9%, respectivamente. En cuanto a los sangrados mayores, estos ocurrieron en 3,5% del grupo bivalirudina y en 3,1% en el grupo HNF, RR = 1,15 (IC 95% 0,7-1,9), p=0,59^(24,25).

En conclusión, entre los pacientes con IAM sometidos a ATC primaria con administración selectiva de abciximab, la HNF se asoció con tasas de MACE significativamente menores comparada con bivalirudina, y no se obtuvo una diferencia significativa respecto a los sangrados mayores entre ambos grupos. La bivalirudina se asoció a un aumento de eventos adversos cardiovasculares debido a un incremento en los infartos/trombosis intrastent. No se observó una disminución de los sangrados con este último fármaco, lo que constituye la principal razón para su uso actual, aunque la vía de acceso más utilizada en este estudio fue la radial.

Aunque se trata de un estudio grande y con un diseño adecuado, se llevó a cabo en un solo centro y utilizó un diseño abierto.

Durante la presentación del estudio, en las redes sociales inmediatamente después, y en una conferencia de prensa tras la presentación formal, las preguntas eran: ¿Este estudio es ético? ¿Los resultados son ciertos? ¿Qué explica la discordancia con los resultados de otros estudios aleatorizados?⁽²⁶⁾

Durante la discusión, varios panelistas cuestionaron los resultados de este estudio. El Dr. Shahzad y el Dr. Stables explicaron repetidamente que el ensayo investigó la bivalirudina versus la HNF “cabeza a cabeza”, con IGP de rescate en pacientes selec-

cionados en ambos brazos. Argumentaron que en el ensayo HORIZONS, la bivalirudina sola se comparó con heparina asociada al uso rutinario de los IGP. En el estudio EUROMAX, el único ensayo aleatorizado de gran tamaño que estudió bivalirudina frente a heparina (de bajo peso molecular o no fraccionada) con IGP en ambos brazos, también mostró un aumento en la trombosis intrastent en el grupo de bivalirudina, aunque el riesgo de hemorragia fue inferior. En el REPLACE 2, el sangrado fue menor con bivalirudina, pero se comparó con heparina más IGP. En el estudio ACUITY, las tasas de hemorragia fueron más bajas en el grupo de bivalirudina en monoterapia, pero fueron equivalentes en los otros dos brazos del ensayo en que se utilizó IGP asociada a heparina / enoxaparina o bivalirudina⁽²⁶⁾.

Una de las mayores críticas a este estudio es de índole ética. Los pacientes no dieron su consentimiento para participar en el estudio hasta la fase de recuperación luego de la ATC. Esa controversia estaba en el centro de atención en las Sesiones Científicas de la Sociedad de Angiografía Cardiovascular e

Intervenciones (SCAI) 2014, en el marco de una sesión titulada “De los ensayos clínicos a la práctica clínica”. El Dr. David Cohen (St Luke’s Health System, Kansas City, MO) comentó: “... este tipo de estudio aleatorizado ocurre todos los días en la práctica clínica, sin consentimiento. Las drogas están aprobadas para su uso y dependiendo de qué día se presente usted en el laboratorio, los pacientes quedarán asignados al azar de igual forma, sin la recolección de datos”. El Dr. Martin Leon (Columbia University, Nueva York,) estuvo de acuerdo: “Creo que el tema del consentimiento informado en el contexto del IAM es problemático... se trata de dos agentes aprobados, y las cuestiones éticas seguirán en debate... estoy más preocupado por los resultados y la forma de explicar la discordancia con algunos de los ensayos previos.”⁽²⁷⁾. De todos modos, este estudio aún no ha sido publicado y sus resultados deben tomarse con cautela, dado que un estudio realizado en un único centro posiblemente no sea suficiente para contradecir los datos obtenidos en los estudios multicéntricos previos.

NAPLES III. Novel Approaches in Preventing or Limiting Event III Trial

No contábamos con ensayos clínicos prospectivos que evaluaran la seguridad y la eficacia de la bivalirudina en comparación con la HNF en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de sangrados, sometidos a ATC electiva mediante acceso femoral. Con el objetivo de contestar a esta pregunta se diseñó el NAPLES III^(28,29).

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y llevado a cabo en un solo centro. El objetivo primario fue la tasa de sangrado mayor intrahospitalario definida de acuerdo a los criterios de REPLACE 2: intracraneal, intraocular, retroperitoneal, hemorragia del acceso vascular que requiere intervención, pérdida de sangre clínicamente evidente que resulta en una disminución de la hemoglobina ≥ 3 g/dl, cualquier disminución de la hemoglobina ≥ 4 g/dl, transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de hematíes o sangre total. Los objetivos secundarios fueron: la tasa de sangrado mayor y menor intrahospitalario (de acuerdo a los criterios REPLACE 2), tasa intrahospitalaria a 30 días y al año de eventos cardíacos adversos mayores (MACE), tasa de trombosis intrastent, tasa de sangrado mayor, según otros criterios^(28,29).

Se incluyeron pacientes consecutivos con alto riesgo de sangrado (puntuación ≥ 10 según Nijolsky y colaboradores) sometidos a ATC electiva a través de la vía femoral. Un total de 837 pacientes fueron asignados al azar a recibir bivalirudina (418)

o HNF (419). La HNF se administró en bolo de 70 U/kg previo al inicio del procedimiento, con bolos adicionales de 20 U/kg cuando el tiempo de coagulación activado (TCA) era menor a 250 s. La bivalirudina se administró mediante un bolo de 0,75 mg/kg iv antes del inicio del procedimiento, seguido de una infusión de 1,75 mg/kg/h durante el procedimiento. Un bolo adicional de 0,3 mg/kg se administró en caso de que el TCA fuera menor a 250 s. En 1% de los casos se administró IGP^(28,29).

Aproximadamente el 69% fue sometido a ATC por angina estable y el 23% por angina inestable. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad de dos vasos (34%) o de tres vasos (45%). Se implantó un stent liberador de fármacos en casi el 83% de los pacientes^(28,29).

Los sangrados mayores intrahospitalarios fueron similares en el grupo de bivalirudina y el grupo HNF (3,3% versus 2,6%, odds ratio [OR]=1,28; IC 95%: 0,58 a 2,86, p=0,54). No se registraron diferencias significativas en cuanto a sangrado del acceso vascular que requirió intervención (1,7% versus 0,5%, p=0,1), ni el sangrado clínicamente evidente con caída de hemoglobina mayor a 3 g/dl (0,2% versus 1,4%, p=0,29). La hemorragia mayor se clasificó mediante diferentes definiciones, con resultados similares: BARC (4,1% versus 2,6%, p=0,24), TIMI (0,5% versus 0,7%, p=0,65), GUSTO (0,7% versus

1,2%, p=0,72). El IAM periprocedimiento también fue similar (21,8% frente a 21,5%, p=0,93) (28,29).

Los criterios de valoración clínicos a los 30 días fueron: MACE (6,5% versus 4,3%, p=0,17), muerte (2,4% versus 1,4%), IAM (0,2% versus a 0%), trombosis intrastent (0,5% versus 0,5%, p=0,99), y sangrado mayor (3,3% versus 2,6%, p=0,58). Del mismo modo, los resultados al año fueron similares: MACE (16,3% versus 14,8%, p=0,11), muerte (4,8% versus 5,0%, p=1,0), trombosis intrastent (1 porcentaje vs 0,7%, p=0,71) (28,29).

Los resultados del ensayo de NAPLES III indican que en los pacientes con un riesgo elevado de sangrado que se someten a ATC vía femoral por razones sobre todo optativas, las tasas de hemorragia periprocedimiento fueron similares después de la anticoagulación con HNF (sin IGP) o bivalirudina. Las complicaciones isquémicas periprocedimiento incluyendo IAM y las tasas de trombosis intrastent son también similares.

En los ensayos REPLACE 2, ACUITY y HORIZONS-AMI se ha obtenido un beneficio de la bivalirudina respecto a la HNF (asociada a IGP) en la reducción de las complicaciones hemorrágicas (30-32). Algunos ensayos previos han comparado bivalirudina directamente con HNF. Entre ellos, los estudios REPLACE 1, ISAR-REACT 3 y ARNO. La mayoría ha demostrado una reducción persistente del sangrado con bivalirudina, aunque la dosis de HNF utilizada en estos estudios fue muy alta; por ejemplo, 140 U/kg en el ISAR-REACT 3 (33-35). En el ensayo NAPLES III, la dosis se redujo a 70 U/kg (dosis utilizada en la actualidad).

Estos resultados son interesantes y podrían presentar un impacto en la práctica clínica. Una cuestión a definir es si los resultados se mantienen en los pacientes sometidos a ATC mediante acceso radial.

Bibliografía

1. American College of Cardiology. Washington DC: ACC; 2014[consultado 10/5/14]. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/en/ACC/About-ACC/Who-We-Are/History.aspx>
2. Moss A, Hall W, Cannom D, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361(14):1329-38.
3. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370(18):1694-701.
4. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(25):2385-95.
5. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(23): 1834-43.
6. Estudio MADIT-CRT: Mejora de la supervivencia con Resincronización cardiaca en la Insuficiencia Cardiaca NYHA I ó II, seguimiento a 7 años [consultado 10/5/14]. Obtenido de: <http://www.cardiote.ca.com/arritmias-blog/marcapasos-desfibriladores-resincronizacion-cardiaca>
7. Chen S, Ling Z, Galindo Kiuchi M, et al. Eficacia y seguridad de la terapia de resincronización cardíaca combinada con cardidesfibrilador implantable para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: metaanálisis de 5.674 pacientes. *Europace* 2013;15(7): 992-1001.
8. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, et al. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *Am Heart J* 2010; 160(1):36-41.
9. Hughes S. CRYSTAL-AF: Monitor detects AF in cryptogenic stroke [consultado 10/5/14]. Obtenido de: <http://www.medscape.com/viewarticle/820686>
10. Passman RS. Presentación de Diapositivas, 30 marzo 2014. ACC Annual Scientific Session.
11. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(3):870-947.
12. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373(9671):1275-81.
13. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9756):1903-9.
14. Estudio SYMPLICITY HTN-3 o el cambio de menta-

- lidad en denervación renal [consultado 10/5/14]. Obtenido de: <http://www.cardioteca.com/intervencionismo-estructural-blog/denervacion-renal-general-blog/>
15. **Bhatt D, Kandzari D, O'Neill W, D' Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al.** A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014;370(15):1393-401.
 16. **Messerli F, Bangalore S.** Renal Denervation for Resistant Hypertension? *N Engl J Med* 2014; 370(15):1454-7.
 17. **Fernández AE.** Nueva evidencia sobre la utilidad de la denervación renal en la HTA refractaria: ensayo SIMPLYCITY HTN-3 [consultado 10/5/14]. Obtenido de: <http://www.secardiologia.es/practica-clinica-investigacion/blog-cardiologia-hoy>.
 18. **Mack M, Brennan J, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al.** Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013;310(19):2069-77.
 19. TVT Registry: One-Year Results Show Real-World TAVR Procedures Consistent With Clinical Trials [consultado 12/5/14]. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/News-Media/Publications/Cardiology-Magazine>.
 20. **Holmes DR.** One Year Outcomes from the STS/ACC Transcatheter Valve Therapy (TVT) Registry. Summary Slide [consultado 12/5/14]. Obtenido de: <http://my.americanheart.org>
 21. CHOICE Trial, TVT Registry Shed Light on Evolving TAVR Outcomes, Risks [consultado 12/5/14]. Obtenido de: <http://www.tctmd.com/show.aspx>
 22. **Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al.** Trans-catheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
 23. **Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LJ, et al.** Trans-catheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363(23):1597-607.
 24. Trial summary HEAT PPCI [consultado 12/5/14]. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Clinical-Trials/H/HEAT-PPCI.aspx>
 25. **Shahzad A, Stables R.** HEAT PPCI. How effective are antithrombotic therapies in PPCI [consultado 25/6/14]. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/~media/Files/Science%20and%20Quality/Clinical%20Trials/ACC%2014%20Slides/HEAT%20PPCI%20ACC14%20Presentation%20Slides.ashx>
 26. **HEAT-PPCI: Heparin beats Bivalirudin in STEMI, Amid Heated debate** [consultado 12/5/14]. Obtenido de: <http://www.medscape.com/viewarticle/822927>
 27. **Warming up to HEAT-PPCI: SCAI panel probes trial... Gently** [consultado 12/5/14]. Obtenido de: <http://www.medscape.com/viewarticle/825987>
 28. Trial summary NAPLES III [consultado 12/5/14]. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Clinical-Trials/N/NAPLES-III>.
 29. **Briguori C.** NAPLES III. Novel approaches in preventing or limiting event III trial [consultado 25/6/14]. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Clinical-Trials/N/NAPLES-III.aspx>
 30. **Lincoff A, Bittl J, Harrington R, Feit F, Kleinman NS, Jackman JD, et al.** Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289(7):853-63. Fe de erratas en: *JAMA* 2003; 289(13):1638
 31. **Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al.** Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007; 297(6):591-602.
 32. **Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Perugia JZ, Brodie BR, Dudek D, et al.** Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2218-30.
 33. **Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, Jackman JD, Mehta S, et al.** Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004;93(9): 1092-6.
 34. **Kastrati A, Neumann F, Mehilli J, Byrne RA, Lijima R, Büttner HJ, et al.** Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 359(7): 688-96.
 35. **Parodi G, Migliorini A, Valenti R, Bellandi B, Signorini U, Moschi G, et al.** Comparison of bivalirudin and unfractionated heparin plus protamine in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antithrombotic regimens and outcome [ARNO] trial). *Am J Cardiol* 2010;105(8):1053-9.