

# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocore](http://www.elsevier.es/cardiocore)



## Cardioactualidad

# Resumen de los principales ensayos clínicos presentados en las sesiones científicas de la Asociación Americana del Corazón (Orlando, Florida, 14-18 de noviembre de 2009)

Alejandro Recio-Mayoral

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 15 de diciembre de 2009  
 Aceptado el 21 de diciembre de 2009  
 On-line el 2 de febrero de 2010

*Palabras clave:*

Ensayo clínico  
 Asociación Americana del Corazón  
 Sesiones científicas  
 Asociación Americana del Corazón  
 Ensayo clínico

*Keywords:*

Clinical trial  
 American Heart Association  
 Scientific Sessions  
 American Heart Association  
 Clinical trial

### R E S U M E N

Los ensayos clínicos descritos en este artículo fueron presentados en las distintas sesiones de la reunión de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) celebrada en noviembre de 2009 en Orlando, EE. UU. Las sesiones elegidas para este artículo son de especial trascendencia para la práctica clínica. Dado que algunas de las presentaciones cuya finalización ha tenido lugar recientemente, no han sido todavía publicadas en su versión completa, la información aquí reflejada debe ser interpretada como preliminar. En el caso de que un determinado estudio haya sido publicado, se indica al final del resumen la correspondiente cita bibliográfica para facilitar su consulta.

### Summary of the most relevant clinical trials reported in the American Heart Association Scientific Sessions 2009 (November 14-18, Orlando, Fla.)

### A B S T R A C T

The Clinical Trials describe in this article were presented at the Clinical Trial Update Sessions of the American Heart Association held in November 2009 in Orlando, USA. The sessions chosen for this article are of importance on the clinical practice. In view of the fact that many of these presentations have been recently completed, so they remain to be published in their final version, the information we offer should be considered preliminary. When a specific study has been published, its citation is provided at the end of the summary to facilitate reference.

Correo electrónico: [jandrorm@hotmail.com](mailto:jandrorm@hotmail.com)

1889-898X/\$ - see front matter  
 doi:10.1016/j.carcor.2009.12.003

## Inhibición plaquetaria y resultados clínicos (estudio PLATO)<sup>1</sup>

Presentado por Dr. P. Gabriel Steg.

El antiagregante ticagrelor es un inhibidor oral reversible del receptor P2Y12 con un efecto más rápido e intenso sobre la inhibición plaquetaria, comparado con el clopidogrel.

Este ensayo multicéntrico, presentado previamente por el Dr. L. Wallentin en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (Barcelona, España, agosto de 2009), evaluó la seguridad y eficacia del ticagrelor en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) con y sin elevación del segmento ST, comparado con el tratamiento convencional con clopidogrel.

Los pacientes fueron randomizados, en un doble ciego, a recibir ticagrelor (n=9.333 pacientes; dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día) o clopidogrel (n=9.291; dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg al día). Previo a la aleatorización, un 94% de los pacientes fueron tratados con aspirina y casi la mitad de todos los pacientes en ambos brazos (46%) recibieron clopidogrel al ingreso hospitalario. Un 61% del total de los pacientes fueron sometidos a intervención coronaria, recibiendo una dosis adicional del fármaco los pacientes aleatorizados al grupo ticagrelor. La media del tiempo de tratamiento fue de 278 días (mínimo de 6 meses, máximo de 12 meses). Cabe destacar que la práctica totalidad de los pacientes completaron el seguimiento al año.

En el grupo de ticagrelor se observó una reducción significativa en el objetivo principal compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, comparado con el grupo de clopidogrel (el 9,8 vs. el 11,7%, *hazard ratio* [HR]: 0,84, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,77-0,92;  $p < 0,001$ ). Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados, a excepción de los sujetos de bajo peso, pacientes previamente tratados con hipolipemiantes y aquéllos reclutados en Norteamérica, en los que el beneficio del ticagrelor estuvo atenuado.

También se encontraron reducciones significativas en los diferentes objetivos secundarios, incluyendo el objetivo compuesto de muerte por todas las causas, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (el 10,2 vs. el 12,3%;  $p < 0,001$ ); el compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia recurrente, accidente isquémico transitorio y otros eventos trombóticos arteriales (el 14,6 vs. el 16,7%;  $p < 0,001$ ), y los objetivos secundarios aislados de infarto de miocardio (el 5,8 vs. el 6,9%;  $p = 0,005$ ), incidencia de trombosis intrastent definitiva/probable (el 2,2 vs. el 2,9%;  $p = 0,02$ ) y muerte de causa cardiovascular (el 4 vs. el 5,1%;  $p = 0,005$ ).

La mortalidad total se redujo significativamente en el grupo de ticagrelor (el 4,5 vs. el 5,9%; HR: 0,78; IC del 95%: 0,69-0,91;  $p < 0,001$ ).

No hubo diferencias en el número de hemorragias graves totales entre ambos grupos (el 11,6% para ticagrelor vs. el 11,2% para clopidogrel;  $p = 0,43$ ), ni en el número de hemorragias fatales (el 0,3% en cada grupo;  $p = 0,66$ ). Aunque ambos grupos presentaron una incidencia similar de sangrados graves relacionados con la cirugía de revascularización coronaria (el 7,4 vs. el 7,9%;  $p = 0,32$ ), el número de éstos no

relacionados con cirugía de revascularización coronaria fue mayor en el grupo ticagrelor (el 4,5 vs. el 3,8%;  $p = 0,03$ ).

En el grupo de ticagrelor, la disnea fue más frecuente (el 13,8 vs. el 7,8%;  $p < 0,001$ ) así como la discontinuación en el tratamiento debido a efectos secundarios de éste (el 7,4 vs. el 6,0%;  $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias en otros efectos secundarios.

Este estudio concluye, por tanto, que en pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST, el tratamiento con ticagrelor reduce significativamente la mortalidad y el infarto de miocardio al año de seguimiento comparado con clopidogrel, sin un exceso en el objetivo primario de seguridad de sangrados graves.

## Cangrelor frente a terapia estándar en la obtención de una óptima terapia antiplaquetaria. Los dos CHAMPION: CHAMPION PLATFORM y CHAMPION PCI<sup>2,3</sup>

Presentado por los Dres. Deepak Bhatt y Robert Harrington.

El cangrelor es un antiplaquetario intravenoso no tienopiridínico que bloquea de forma directa y reversible el receptor plaquetario del difosfato de adenosina (P2Y12). Su acción antiplaquetaria es rápida, predecible, potente y reversible.

En estos dos ensayos clínicos complementarios se evaluó la eficacia y seguridad del cangrelor en pacientes sometidos a intervencionismo coronario administrado antes (CHAMPION PCI) o después (CHAMPION PLATFORM) del intervencionismo coronario.

El estudio CHAMPION PCI enroló 8.877 pacientes con angina estable o SCA sin elevación del segmento ST sometidos a intervencionismo coronario. Los pacientes fueron aleatorizados a terapia con cangrelor intravenoso iniciada 30 min antes del intervencionismo (bolo de 30 µg/kg seguido de infusión a 4 µg/kg/min durante 2 h o hasta el final de éste). Una dosis de clopidogrel de 600 mg fue administrada tras la infusión de cangrelor) frente a una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg administrado 30 min antes del procedimiento. Cangrelor no fue superior a clopidogrel en el objetivo primario del estudio, un combinado de muerte, infarto de miocardio y necesidad de revascularización urgente por isquemia a las 48 h (el 7,5 con cangrelor vs. el 7,1% con clopidogrel; OR: 1,05;  $p = 0,59$ ). Cangrelor tampoco fue superior a clopidogrel a los 30 días. La tasa de hemorragia mayor fue superior con cangrelor aunque no se alcanzó la significación estadística (el 3,6 vs. el 2,9%;  $p = 0,06$ ). Cangrelor redujo el objetivo secundario combinado de muerte, infarto de miocardio Q y revascularización urgente por isquemia, aunque sin alcanzar significación estadística (el 0,6 vs. el 0,9%;  $p = 0,14$ ).

Por otro lado, en el estudio CHAMPION PLATFORM (n=5.362) se comparó el tratamiento con cangrelor frente a placebo en pacientes ingresados por SCA sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Los pacientes asignados al tratamiento con cangrelor recibieron un bolo de 30 µg/kg en el momento del intervencionismo seguido de infusión a 4 µg/kg/min hasta el final de éste. Ambos grupos, cangrelor y placebo, recibieron una carga de clopidogrel de 600 mg tras el procedimiento. En el objetivo primario, el mismo que el establecido para el estudio CHAMPION PCI, cangrelor no fue superior a placebo

(el 7,0 vs. el 8,0%; OR: 0,87;  $p=0,17$ ). Cangrelor sí redujo significativamente dos de los objetivos secundarios simples preespecificados a las 48 h: la tasa de trombosis de stent (el 0,2 vs. el 0,6%;  $p=0,02$ ) y la tasa de mortalidad total (el 0,2 vs. el 0,7%;  $p=0,02$ ) (fig. 1). No hubo diferencias significativas en la tasa de transfusión, aunque el cangrelor aumentó la tasa de hemorragia mayor (el 5,5 vs. el 3,5%;  $p<0,001$ ) a expensas de un mayor número de hematomas en la zona de punción. Ambos estudios fallaron en demostrar un beneficio de cangrelor añadido al tratamiento antiagregante estándar con clopidogrel. La adición de cangrelor no se relacionó con una reducción en la mortalidad, infarto de miocardio o necesidad de revascularización urgente en 48 h. Sin embargo, en los dos estudios se observó que la necesidad de transfusión y la tasa de hemorragias fatales fueron similares a placebo (CHAMPION PLATFORM) y clopidogrel (CHAMPION PCI).

En estos estudios no se evaluaron las posibles ventajas de una infusión más prolongada de ticagrelor con disminución gradual de la dosis que permitiera una transición más gradual a un fármaco oral, evitando períodos con antiagregación insuficiente. Futuros estudios son necesarios para identificar potenciales subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse. El cangrelor i.v. podría ser una alternativa en pacientes con imposibilidad a una administración por vía oral. Al ser reversible puede ser también especialmente útil en aquellos pacientes que por su anatomía coronaria son candidatos a cirugía urgente.

### Clopidogrel tras cirugía de revascularización coronaria (estudio CASCADE)

Presentado por el Dr. Alexander Kulik.

La cirugía de revascularización coronaria es un efectivo tratamiento de la enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, la enfermedad del injerto de vena safena continúa siendo una importante limitación de los pacientes sometidos a revascularización coronaria. Se estima que en un año hasta un 15% de los injertos venosos estarán ocluidos. La adición de clopidogrel mejora los resultados tras el intervencionismo coronario percutáneo y parece ser eficaz en la reducción de la hiperplasia intimal en modelos animales. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de un régimen de doble antiagregación, aspirina y clopidogrel, comparado con aspirina sola en la prevención de hiperplasia intimal del injerto de vena safena tras la cirugía de revascularización coronaria.

En este ensayo clínico multicéntrico, un total de 113 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con al menos 2 injertos de vena safena fueron randomizados a recibir aspirina y clopidogrel (162 mg/día y 75 mg/día, respectivamente;  $n=56$ ) iniciados tras exclusión de sangrado postoperatorio o aspirina y placebo ( $n=57$ ).

No hubo diferencias en las características basales entre los grupos. En el grupo de aspirina y clopidogrel, la edad media fue de 65 años, el 8,9% fueron mujeres, el 25% eran diabéticos. En sólo un 5,4% de los pacientes se practicó cirugía sin bomba y la media de injertos recibidos fue del 3,6%.

El objetivo primario, área intimal del injerto venoso al año de seguimiento, fue similar en ambos grupos (4,1 mm<sup>2</sup> en el

grupo con doble antiagregación comparado con 4,9 mm<sup>2</sup> en el grupo de aspirina sola;  $p=0,21$ ).

Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en los objetivos secundarios del estudio. La permeabilidad del injerto en el seguimiento fue similar y se aproximó al 95%. Los eventos cardíacos mayores (mortalidad global, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por isquemia coronaria y necesidad de intervención coronaria) fueron del 7,1 vs. el 8,8% ( $p=1,0$ ). Los sangrados mayores fueron del 3,6 vs. el 0% ( $p=0,24$ ), respectivamente.

En este estudio, la adición de clopidogrel a aspirina no demostró ser superior a aspirina sola en la prevención de hiperplasia intimal del injerto de safena tras cirugía de revascularización coronaria, con similares tasas de permeabilidad de los injertos al año e incidencia de los eventos cardiovasculares. Estos resultados no soportan el uso rutinario de doble antiagregación para la prevención de enfermedad del injerto de safena. Sin embargo, este estudio no aclara si la adición de clopidogrel hubiera producido beneficio si hubieran sido estudiados más pacientes durante mayor tiempo de seguimiento.

### Estudio ARBITER 6-HALTS<sup>4</sup>

Presentado por el Dr. Allen J. Taylor.

El objetivo de este estudio fue comparar, en pacientes previamente tratados con monoterapia con estatinas, dos estrategias distintas para modificar el perfil lipídico del paciente, bien incrementando los valores de cHDL mediante niacina de liberación prolongada o bien optimizando la reducción en el cLDL con ezetimibe.

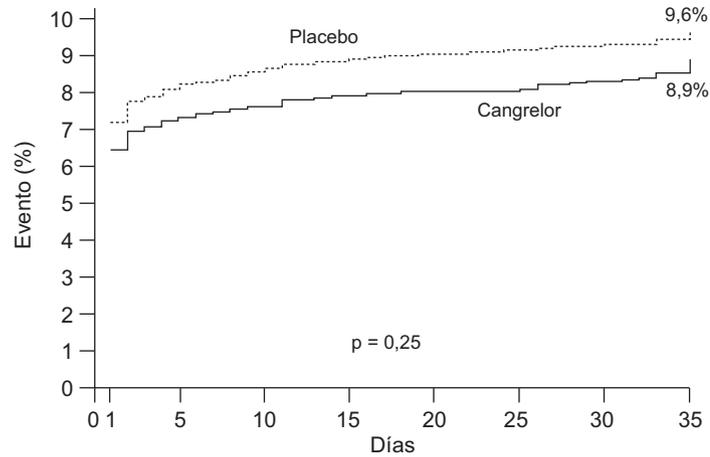
Se incluyeron pacientes con enfermedad coronaria conocida o con equivalente de riesgo coronario (diabéticos, puntuación en la escala de riesgo Framingham >20% o puntuación de calcio coronario >200 unidades Agatston para mujeres y >400 unidades Agatston para hombres), randomizados a tratamiento con niacina de liberación prolongada, 2.000 mg dos veces al día ( $n=97$ ) o a ezetimibe, 10 mg al día ( $n=111$ ). Al ingreso en el estudio los pacientes presentaban cifras de cLDL <100 mg/dl y cHDL <50 mg/dl en hombres y <55 mg/dl en mujeres.

El objetivo primario del estudio fue la diferencia en el cambio de grosor medio íntima-carotídea tras 14 meses de tratamiento. Como objetivos secundarios se valoró el cambio en el perfil lipídico, los eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto de miocardio, revascularización o admisión hospitalaria por SCA), efectos secundarios de la medicación y calidad de vida.

No hubo diferencias entre ambos grupos en las características clínicas basales. Aunque no hubo diferencias en cuanto al tipo de estatina utilizada, se observó una tendencia a un mayor uso de simvastatina (54%) en el grupo de pacientes tratados con niacina, mientras que en el grupo de ezetimibe la atorvastatina fue la estatina más utilizada (57%). El número de pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fue similar en ambos grupos, en torno al 60%.

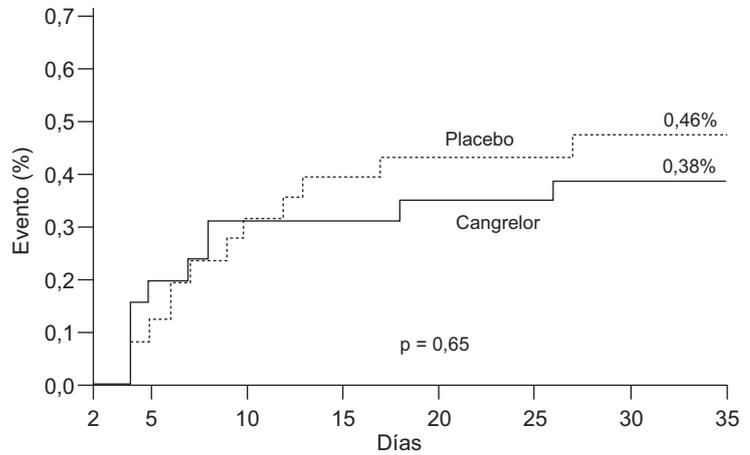
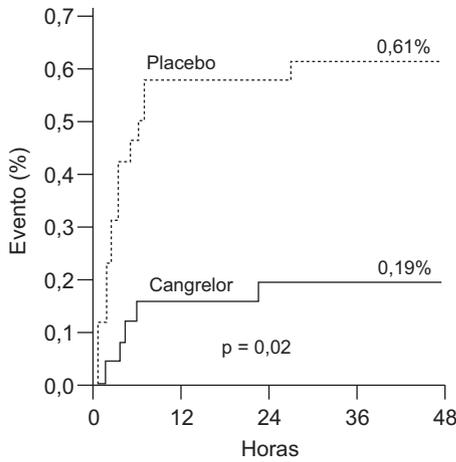
Las cifras de colesterol total al inicio fueron 146 vs. 147 mg/dl, las de cLDL fueron 81 vs. 84 mg/dl y las de fueron

A



Cangrelor	2656	2642	2636	2631	2630	2628	2594	569
Placebo	2645	2617	2608	2603	2601	2599	2574	566

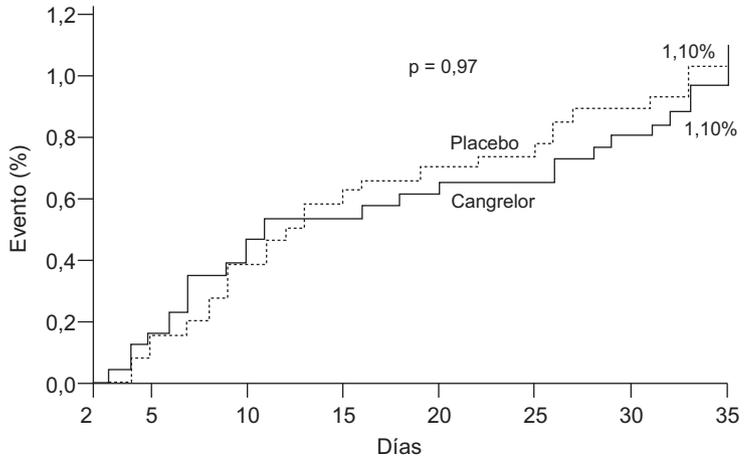
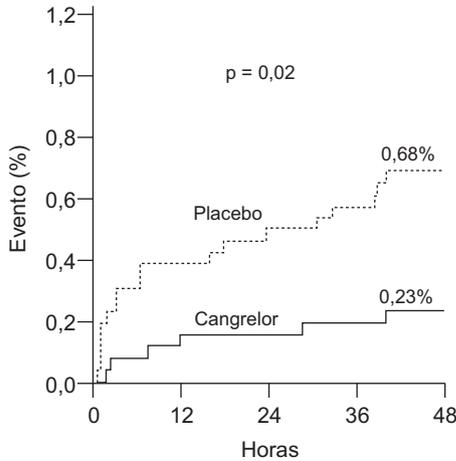
B



Cangrelor	2656	2648	2646	2645	2644
Placebo	2645	2624	2618	2617	2614

2644	2634	2624	2619	2617	2616	2582	569
2614	2603	2589	2581	2579	2577	2551	559

C



Cangrelor	2656	2652	2651	2649	2648
Placebo	2645	2635	2629	2627	2623

2648	2642	2634	2629	2627	2626	2614	1685
2623	2617	2604	2599	2596	2595	2586	1667

**Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier para la tasa de objetivo primario: trombosis de stent y mortalidad. El panel A muestra la tasa para el objetivo primario de eficacia, un combinado de muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización por isquemia en 48 h tras el intervencionismo coronario, en el grupo cangrelor y en el grupo placebo. El panel B muestra la tasa de trombosis de stent a las 48 h (izquierda) y a los 35 días (derecha). El panel C muestra la mortalidad a las 48 h (izquierda) y a los 35 días (derecha). Modificado de Bhatt et al<sup>2</sup>.**

cHDL 43 vs. 43 mg/dl, respectivamente para niacina versus ezetimibe.

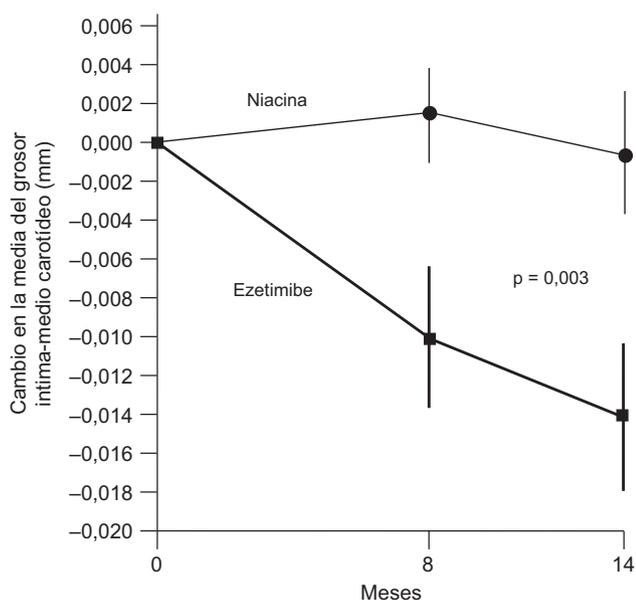
Respecto al objetivo primario, a los 14 meses se observó una reducción significativamente mayor en el grupo niacina ( $-0,0142$  mm) comparado con el grupo ezetimibe ( $-0,0007$  mm;  $p=0,003$ ) (fig. 2).

Respecto a los cambios en el perfil lipídico, se observó un significativo aumento en los niveles de cHDL en el grupo de niacina respecto al grupo de ezetimibe (7,5 mg/dl vs.  $-2,8$  mg/dl;  $p<0,001$ , respectivamente). Por contra, el grupo tratado con ezetimibe experimentó un mayor descenso de las cifras de cLDL ( $-17,6$  mg/dl vs.  $-10,0$  mg/dl;  $p=0,01$ ) encontrándose en estos pacientes una relación inversa, de modo que aquéllos con mayores reducciones de cLDL presentaron un mayor incremento en la media del grosor íntima-carotídea. Los eventos cardiovasculares fueron más frecuen-

tes en el grupo de ezetimibe comparado con el grupo de niacina (el 5 vs. el 1%;  $p=0,04$ ). La tasa de efectos secundarios, así como el abandono terapéutico secundario a éstos fue significativamente mayor en el grupo de niacina. Por tanto, entre pacientes con enfermedad coronaria con estatinas en monoterapia y un perfil lipídico óptimo, el uso de niacina es beneficioso, siendo superior a ezetimibe en reducir la media del grosor íntima-carotídea e incrementando los niveles de cHDL.

Este estudio presenta numerosas consideraciones que deben tenerse en cuenta. Primero, es un estudio sin poder estadístico suficiente dado el discreto número de pacientes estudiados, más aún teniendo en cuenta que de los 97 pacientes aleatorizados al grupo de niacina, 27 abandonaron el tratamiento por sus efectos secundarios. Segundo, la regresión conseguida en el grosor íntimo-medio carotídeo, marcador subrogado de enfermedad vascular, aunque significativa fue trivial ( $-0,014$  mm). Sin embargo, a pesar de esta mínima variación y del corto período de seguimiento, hubo resultados satisfactorios desde el punto de vista clínico.

Por tanto, los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela, siendo necesarios nuevos ensayos clínicos con suficiente potencia para evaluar cuidadosamente los efectos clínicos de esta estrategia y su seguridad.



**Figura 2 - Cambios en la media del grosor íntimo-medio carotídeo tras 14 meses, según el grupo de tratamiento. El grosor íntima-media es el grosor de la pared más lejana de ambas arterias carótidas comunes distales, medidas en mm. El valor de p expresa la comparación de medidas repetidas de grosor íntima-media a los 14 meses. Las barras verticales indican el error estándar. Modificado de Taylor et al<sup>4</sup>.**

### Estudio REDEEM: triple terapia (dabigatrán, aspirina y clopidogrel) en pacientes con síndrome coronario agudo y fibrilación auricular

Presentado por el Dr. Jonas Oldgren.

El objetivo de este estudio fue comparar distintas dosis del inhibidor directo de la trombina dabigatrán, comparado con placebo, asociado a doble antiagregación en pacientes tras un SCA.

Un total de 1.878 pacientes fueron randomizados. Los pacientes (edad media de 72 años; el 24% mujeres) presentaban fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo embólico, estando doblemente antiagregados (aspirina más clopidogrel) por haber sufrido previamente (media de 7,4 días) un SCA con elevación del segmento ST (60%) o sin elevación del ST (40%). En un 54% de los pacientes se realizó intervención coronaria. Se analizaron cuatro dosis de dabigatrán: 50 mg ( $n=372$ ), 75 mg ( $n=371$ ), 110 mg ( $n=411$ ) y 150 mg ( $n=351$ ) administradas dos veces al día.

**Tabla 1 - Estudio REDEEM. Resultados según la dosis de dabigatrán utilizada**

	Placebo n=371	Dosis dabigatrán/12 h			
		50 mg n=369	75 mg n=368	110 mg n=406	150 mg n=347
Objetivo primario, %	2,4	3,5	4,3	7,9	7,8
Hemorragia mayor, %	0,5	0,8	0,3	2,0	1,2
Objetivo secundario, %	3,8	4,6	4,9	3,0	3,5

Objetivo primario: sangrado fatal y/o sangrado sintomático en localización crítica y/o caída mayor de 2g/dl en los niveles basales de hemoglobina, o necesidad de transfusión de al menos dos unidades, o sangrados que no cumplieran una de las anteriores definiciones.  
Objetivo secundario: combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

El objetivo primario del estudio fue un combinado de sangrado mayor y menor definidos como: sangrado fatal y/o sangrado sintomático en localización crítica y/o caída mayor de 2 g/dl en los niveles basales de hemoglobina, o necesidad de transfusión de al menos dos unidades o sangrados que no cumplieran una de las anteriores definiciones. Entre los objetivos secundarios se incluyó un combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. El seguimiento medio fue de 6 meses.

En la **tabla 1** se resumen los resultados del estudio.

En pacientes con fibrilación auricular tras un SCA, la adición de dabigatrán a la terapia antiagregante convencional fue bien tolerada. Las complicaciones hemorrágicas fueron relativamente bajas y se incrementaron en función de la dosis administrada.

Cabe destacar que no deben infravalorarse las hemorragias menores clínicamente relevantes porque con frecuencia llevan a los pacientes a abandonar el tratamiento.

Futuros estudios son necesarios para evaluar la efectividad de dabigatrán en este escenario.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
2. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. The CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med.* 2009;361:2330-41.
3. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2009;361:2318-29.
4. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med.* 2009;361:2113-22.