

## ACC 2024: CONCLUSIONES PARA NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA EXTRAIDAS DE LOS ESTUDIOS "FALLIDOS"

*Autor: Marcos García Aguado (Cardiólogo en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid)*

*Fecha de publicación: 9/05/2024*

*Patología: Miscelánea / Categoría: Controversia*

*Tiempo de lectura: 5 minutos*



*Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen **enlaces** a la evidencia científica en la que se sustenta.*

*Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen **enlaces** a la evidencia científica en la que se sustenta.*

Varios estudios han presentado resultados no satisfactorios en las **Sesiones Científicas del Colegio Americano de Cardiología 2024**. Analizamos los estudios y las implicaciones que pueden tener en nuestra práctica clínica diaria.

### INSUFICIENCIA CARDIACA. ESTUDIO RELIEVE-HF:

- Enfocado a la reducción de los síntomas de congestión pulmonar en la insuficiencia cardiaca avanzada (IC) mediante la utilización del **V-WAVE** shunt, es decir, un sistema de derivación interauricular. El estudio analizaba la seguridad y eficacia del sistema de derivación, mediante una investigación prospectiva multicéntrica aleatorizada 1:1, cegada para paciente y observador, con un brazo de tratamiento y otro de control (*este último sin implante del dispositivo de derivación*). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de IC grado funcional II-III y IV de la **NYHA (> 95% en clase III)** independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El estudio se inició en 2018. El seguimiento fue de hasta 24 meses.
- Desafortunadamente los resultados presentados no han mostrado significación en su objetivo primario de eficacia compuesta, probablemente como consecuencia de los efectos nocivos observados en el subgrupo de pacientes con fracción de eyección

del ventrículo izquierdo (*FEVi*) preservada (con un *RR* de 1,68 con  $P=0,0001$ ), principalmente por las hospitalizaciones por IC (*RR* 2,05 con  $P=0,0008$ ) y muerte (*RR* 3,24 con  $P=0,004$ ). En cambio, los pacientes con IC con *FEVi* reducida mostraron beneficios precoces, con una *RR* de 0,55 con  $P < 0,0001$ . Se requiere más investigación para confirmar los beneficios de este sistema de derivación en la IC con *FEVi* reducida.

- El estudio tampoco alcanzó la significación estadística en los objetivos de valoración jerárquicos (*muerte por todas las causas, trasplante cardiaco o implante de dispositivo de asistencia ventricular, hospitalización por IC, empeoramiento de eventos por IC*) ni en el cuestionario de calidad **KCCQ-OS**.
- La seguridad del dispositivo quedó demostrada gracias a la ausencia de problemas relevantes durante los 2 años de seguimiento.
- Los resultados no se modificaron al implementar otros sistemas de evaluación estadística.
- **CONCLUSIÓN:** Los efectos de los dispositivos de derivación dependen de mecanismos hemodinámicos que difieren según la *FEVi*, por lo que hay que tenerlos muy en cuenta a la hora de diseñar los estudios. En este caso se requiere más investigación centrada en la IC con *FEVi* reducida, puesto que los efectos beneficiosos de este grupo poblacional probablemente fueron lastrados por los efectos nocivos observados en el grupo con *FEVi* preservada.

## LÍPIDOS. ESTUDIO AEGIS-II:

- El **AEGIS-II** (18.217 *pacientes*) es un estudio fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, que evaluaba la molécula **CSL112**, apolipoproteína A-I derivada del plasma humano. Se comparaba la terapia con placebo. Se evaluaba su capacidad para reducir los eventos cardiovasculares mayores en aquellos pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio (*con y sin elevación del ST*) reciente. Los resultados fueron decepcionantes. No se alcanzaron los objetivos primarios de eficacia (*reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores*) en comparación con placebo, aunque con el paso del tiempo había una tendencia hacia el beneficio.
- No se observaron problemas de seguridad ni tolerancia.
- Un análisis exploratorio mostró beneficios significativos en los pacientes con niveles de c-LDL basal  $\geq 100$  mg/dl, que debe confirmarse con un estudio aleatorizado específico.
- **CONCLUSIÓN:** Nuevamente fracasa una terapia que actúa potenciando el flujo reverso del colesterol. El análisis exploratorio abre una hipótesis que deberá ser refrendada por la evidencia científica. Parece lógico pensar que los pacientes con altos niveles de c-LDL podrían ser candidatos a una potenciación del flujo reverso del colesterol, pero no debemos dar por sentado que un c-LDL alto equivale necesariamente a placas de ateroma con gran núcleo lipídico. Una mejor selección de los pacientes candidatos a una terapia de potenciación del flujo reverso podría ser la clave, determinando el tipo de placa de ateroma, la carga lipídica de la placa, el flujo reverso... En definitiva, no disponemos de evidencia que avale las terapias de potenciación del flujo reverso de colesterol y no podemos decir que las concentraciones de c-HDL se asocien con el riesgo cardiovascular. La evidencia parece indicar que es la funcionalidad del HDL la que se asocia al riesgo. Por ese

motivo el c-HDL no es un objetivo terapéutico y no debemos considerar que las concentraciones altas tengan una función protectora cardiovascular.

### MIOCARDIOPATÍAS. [IMPROVE-HCM:](#)

- La miocardiopatía más prevalente es la hipertrófica, que puede clasificarse como obstructiva o no obstructiva (*dependiendo de la existencia de un gradiente de presión en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, resultante de la obstrucción dinámica a la eyección de sangre en cada sístole por la hipertrofia del músculo cardíaco*). En los últimos tiempos están apareciendo [fármacos](#) que mejoran [clínicamente](#) a los pacientes con [miocardiopatía](#) en su variante obstructiva, pero no hay fármacos para la forma no obstructiva sintomática.
- Este estudio fase 2 evalúa la molécula **nineraxstat**, que mejora la eficiencia energética del corazón inhibiendo parcialmente la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales, reemplazándolos por la glucosa. Se incluyeron un total de 67 pacientes de 12 centros distintos (*55% mujeres, edad media de 57 años*).
- Según el estudio, la molécula fue segura y bien tolerada, pero no se observaron mejorías significativas en los objetivos de eficacia. En el análisis post-hoc, los pacientes con síntomas más intensos presentaban una mejoría de la capacidad de ejercicio y de los síntomas.
- **CONCLUSIÓN:** La molécula estudiada busca mejorar la eficiencia en la gestión energética del corazón para aliviar los síntomas de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva. Aunque el estudio no alcanzó la significación, no se cierra la puerta a esta estrategia terapéutica, que podría ser beneficiosa en los pacientes más sintomáticos. Por tanto, se requieren estudios que se centren en este grupo seleccionado de pacientes.

### INSUFICIENCIA CARDIACA. [ARISE-HF:](#)

- La diabetes mellitus tipo 2 (*DM2*) provoca cambios en el corazón conocidos como miocardiopatía diabética, la antesala (*estadio "pre-IC"*) de la insuficiencia cardíaca (*IC*) sintomática e irreversible. Las guías de IC de la **Sociedad Americana de Cardiología** [recomiendan](#) la detección de la miocardiopatía diabética (*en fase subclínica*), al igual que la **Asociación Americana de Diabetes**, mediante la determinación de biomarcadores cardíacos como los péptidos natriuréticos o la troponina. Además, aconsejan iniciar tratamiento con **iSGLT2** para retrasar/prevenir el desarrollo de IC sintomática (*e irreversible*).
- Previo al desarrollo de IC sintomática, los pacientes con miocardiopatía diabética suelen mostrar un deterioro de su capacidad de ejercicio, que es la variable analizada como principal en el estudio **ARISE-HF**. Esta investigación clínica utiliza un inhibidor altamente selectivo de la aldosa reductasa (**AT-001**) para comprobar si es capaz de retrasar la progresión de la IC en los pacientes con DM 2 y miocardiopatía diabética.
- El estudio incluyó 691 personas con diagnóstico de miocardiopatía diabética y fueron aleatorizados a **AT-001** y placebo. El objetivo principal fue el cambio proporcional en el pico de consumo de O<sub>2</sub> a los 15 meses. La media de población fue de 67,5 años

con un porcentaje balanceado entre sexo femenino y masculino. La caída porcentual del consumo del pico de O<sub>2</sub> fue mayor en el grupo placebo, sin alcanzar la significación estadística. La molécula fue bien tolerada.

- **CONCLUSIÓN:** El criterio utilizado en el estudio para evaluar la eficacia profiláctica de la molécula **AT-001** no ha mostrado diferencias con placebo. Por tanto, para prevenir o retrasar el desarrollo de IC en pacientes DM 2 con miocardiopatía diabética, la opción terapéutica recomendada siguen siendo los **iSGLT2** (es importante realizar el despistaje de la miocardiopatía diabética en el paciente con DM).

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. TACT-2:

- El estudio pretendía replicar los resultados del estudio **TACT**, que había demostrado una reducción mantenida (*al menos durante 5 años sin atenuación*) de eventos cardiovasculares con terapia de quelación **disódica de edetato (EDTA)** en pacientes postinfarto de miocardio (*1708 paciente incluidos que habían tenido un infarto de miocardio al menos 6 semanas antes*), principalmente en aquellos con diabetes mellitus.
- El quelante utilizado reduce los niveles de plomo y cadmio en sangre, favoreciendo su eliminación urinaria. El plomo y cadmio son factores de riesgo ateroscleróticos y están relacionados con la exposición ambiental.
- El estudio **TACT-2** incluyó 1000 pacientes post infarto de miocardio y diabetes mellitus, aleatorizados a dos grupos, uno placebo y otro con infusiones semanales de **EDTA**. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, el **EDTA** redujo un 60% los niveles de plomo en sangre, sin problemas de seguridad, pero el objetivo principal del estudio (*un combinado de tiempo hasta el primer infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria y muerte por cualquier causa*) no alcanzó la significación estadística, sin diferencias con placebo, al igual que en los criterios de valoración secundarios.
- El estudio incluyó pacientes con niveles de plomo más bajos que los del **TACT**, con una diabetes mellitus más avanzada y más comorbilidades. Además, las terapias para el tratamiento de los pacientes del estudio **TACT-2** incluyeron fármacos más eficaces.
- **CONCLUSIÓN:** Los tratamientos de quelación del plomo con **EDTA** se realizan desde hace décadas en pacientes con enfermedades ateroscleróticas. No había ninguna investigación que demostrara sus beneficios (*utilizaron criterios subrogados, ninguna utilizó los eventos cardiovasculares como objetivo principal*), por lo que se consideró una terapia sin valor terapéutico probado, por lo que se desaconsejó su uso (*además se asocia a hipocalcemia y muerte relacionados con la velocidad de infusión del EDTA*). Por eso sorprende que esta terapia se utilizara cada vez más. En 2013 el estudio **TACT** intentó arrojar luz sobre la terapia, y concluyó que los pacientes estables con antecedentes de infarto de miocardio presentaban un beneficio modesto, principalmente a expensas de la reducción de revascularizaciones coronarias. Los efectos fueron más significativos en la población con diabetes mellitus. El estudio **TACT-2** pretendía dar más peso a los hallazgos del estudio **TACT**, insuficientes para justificar el uso de la terapia, pero no ha conseguido demostrar la eficacia del **EDTA**, al menos en población de países desarrollados con una política sanitaria que reduce la exposición al cadmio y plomo (*os pacientes*

*presentaban niveles más bajos de ambos metales) y con acceso a terapias más eficaces para el tratamiento del infarto de miocardio.*

## CARDIO-ONCOLOGÍA. PROACT:

- Una de las preocupaciones de algunos tratamientos quimioterápicos es su posible toxicidad cardiaca.
- La ciencia intenta encontrar terapias para reducir el impacto de los quimioterápicos cardiotóxicos, al tiempo que estudia nuevas moléculas con menor toxicidad. También se trabaja en la identificación de factores que influyen en la cardiotoxicidad, lo que puede permitir establecer medidas profilácticas...
- El estudio **PROACT** analizaba la adición de un **IECA** en pacientes con cáncer de mama (62%) y linfoma no Hodgkin (38%) que recibieron **antraciclinas** a dosis altas. Se incluyeron un total de 111 pacientes de hospitales ingleses, con una media de edad de 58 años. Se aleatorizaron a dos grupos, con **IECAs (enalapril)** o sin **IECAs**. El objetivo principal fue la lesión miocárdica medida por medio de la determinación de troponina cardiaca de alta sensibilidad. Las mediciones se realizaron durante la terapia con **antraciclina** y un mes después de la última dosis.
- Se esperaba que el **IECA** redujera el daño miocárdico producido por la quimioterapia, pero los resultados no han alcanzado la significación estadística. Las mediciones de la función sistólica del ventrículo izquierdo realizadas por ecocardiografía, análisis secundario del estudio, tampoco presentaron diferencias significativas entre los dos grupos.
- **CONCLUSIÓN:** Las **antraciclinas** están entre los quimioterápicos más ampliamente utilizados. Se sabe que pueden inducir la muerte celular cardiaca, generando una disfunción ventricular izquierda, previo paso a un posible desarrollo de insuficiencia cardiaca, efecto que puede tardar años en aparecer. La búsqueda de fármacos que puedan prevenir o minimizar el daño constituye un importante campo de investigación. Se sabe que los **IECAs** tienen un papel cardioprotector, por eso se suelen utilizar de forma frecuente en la profilaxis de los pacientes que son sometidos a quimioterapia cardiotóxica. El estudio **PROACT** no ha conseguido demostrar la eficacia del **IECA**, por lo que quizá no debería utilizarse para prevenir la IC en pacientes que reciben **antraciclinas**. Ahora bien, el daño cardiaco puede ser muy tardío, por lo que es necesario conocer datos a más largo plazo (*los investigadores del estudio PROACT han desvelado que continuarán realizando el seguimiento de los pacientes del estudio más tiempo, antes de concluir que los IECAs no tiene efecto profiláctico*). Otro aspecto interesante fue que el porcentaje de pacientes compatibles con lesión miocárdica difería según se utilizara troponina I o troponina T, siendo sustancialmente inferior con troponina I, por tanto, ¿los valores de corte para definir daño miocárdico son los adecuados?, ¿debemos utilizar un tipo de troponina, quizá la T o la I para evaluar el daño miocárdico por antraciclinas?

**INSUFICIENCIA CARDIACA. [ESTUDIO EMPACT-MI](#):** comentado en un post específico



Ilustración 1. Listado estudios “fallidos” de la ACC 2024. CARPRIMARIA

## REFERENCIAS

Sesiones Científicas de la Asociación Americana de Cardiología (ACC) 2024. Medscape.

[The New England Journal of Medicine. April 6, 2024](#)

[The New England Journal of Medicine. April 6, 2024](#) Editorial

[¿Empagliflozina para prevención primaria en IC independientemente de la glucemia? Estudio EMPACT-MI. ACC 2024](#)

[JACC 2024 April 1](#)

[JACC 2024 April 3](#)

[JAMA. 2013,309\(12\):1241-1250](#)

**OTROS ARTÍCULOS DE CARPRIMARIA QUE PODRÍAN SER DE TU INTERÉS**

[Mavacamten, ¿Me tiene que sonar?](#)

[Aprobación europea del mavacamten para la miocardiopatía hipertrófica obstructiva](#)

[Vídeo. Compartiendo las sesiones: para sanitarios implicados en la atención de pacientes cardiológicos crónicos, ¿qué debo saber sobre las miocardiopatías?](#)

[Documento de consenso ADA: Detección de la miocardiopatía diabética y uso de iSGLT2 para prevenir IC](#)