

Las noticias más importantes del 2008 en www.theheart.org

Los ensayos clínicos y artículos científicos cuyos resultados tuvieron el mayor impacto entre los expertos que consultaron theheart.org son presentados: los resultados de ATHENA, JUPITER, SINTAX, un polémico artículo sobre pacientes con hipertensión y el uso de atenolol, ONTARGET, ACCORD, DIRECT y SEAS.

1. Dronedarona: Reconfirmación de inocuidad y eficacia en un ensayo clínico de grandes dimensiones sobre Fibrilación Auricular (FA).

Dronedarona (Multaq, Sanofi-Aventis) es una droga en desarrollo con el potencial de convertirse en una alternativa más segura que la **amiodarona** para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular (FA). Comparados con aquellos que recibieron placebo, en los pacientes que recibieron dronedarona se observó una reducción del 24% de hospitalizaciones por motivos cardiovasculares (CV) y de muerte por cualquier causa durante los casi dos años del ensayo clínico **ATHENA**. Estos resultados se presentaron en el marco de la 29 sesión científica anual de la Heart Rhythm Society (San Francisco, Estados Unidos). [1]



De acuerdo al **Dr. Hohnloser**, co-investigador principal del estudio ATHENA, fueron varios los criterios de valoración clínicos (endpoints) que mejoraron con el fármaco. La reducción significativa del riesgo de muerte por causa CV fue el resultado de la disminución de muerte por arritmia. La reducción de hospitalizaciones por motivos CV fue principalmente debido a una disminución de la cantidad de FA y de síndromes coronarios agudos.

ATHENA se desarrolló en 37 países e incluyó a más de 4500 pacientes con riesgo de moderado a alto de FA, y ha sido el mayor ensayo clínico jamás realizado en esta patología. En el ensayo participaron pacientes mayores de 75 años con fibrilación o flúter auricular (con o sin factores de riesgo CV) y pacientes mayores de 70 años con al menos un factor de riesgo CV (hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, aurícula izquierda de más de 50mm de diámetro o fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 40%). La proporción de pacientes utilizando beta-bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, digoxina, estatinas, o anticoagulantes orales fue

similar tanto en el grupo de estudio (dronedarona 400 mg bid) como en el grupo control (placebo).

Principales resultados de ATHENA

Endpoint	r	p
Tiempo a 1er hospitalización CV o muerte por cualquier causa	0.76	<0.001
Mortalidad por toda causa	0.84	NS
Mortalidad CV	0.71	0.034
Hospitalización CV	0.75	<0.001
Muerte por arritmia cardíaca	0.55	<0.01
Muerte cardíaca no arrítmica	0.95	NS

Numerosos investigadores clínicos independientes coinciden en que la dronedarona, aunque resulta menos efectiva en el tratamiento de las arritmias que la amiodarona, es una de las pocas, sino la única, droga antiarrítmica que ha mostrado una diferencia significativa en términos de morbimortalidad y que presenta un menor riesgo de efectos secundarios adversos, mientras que el antiarrítmico de clase III es conocido por sus efectos tóxicos.

Ambas drogas tienen una estructura molecular similar y comparten varias de sus propiedades bioquímicas. La dronedarona sin embargo carece del elemento yodado responsable de la toxicidad órgano-específica que afecta a pulmones, tiroides, ojos y otros órganos.

2. JUPITER proyecta su gran sombra: ¿Es hora de trasladar sus resultados a la práctica diaria?

La presentación de los resultados del ensayo clínico **JUPITER** (Justificación del Uso de Estatinas en la Prevención Primaria: Evaluación de la Rosuvastatina, por sus siglas en inglés) en las Jornadas Científicas 2008 de la **American Heart Association** (AHA) fue el centro de atención del 1er día de dicho congreso. [2]



De acuerdo al **Dr. Ridker**, la **rosuvastatina** (Crestor, AstraZeneca) fue consistentemente superior al placebo en reducir criterios de valoración clínica en personas aparentemente sanas con concentraciones normales o bajas de LDL pero con proteína C reactiva (PCR) elevada. Se observó una reducción del 44% de IM no fatal, ACV, hospitalización por angina inestable, revascularización o muerte por causa cardiovascular. "No podemos seguir asumiendo que los pacientes con bajo colesterol estén exentos de riesgos" afirmó el Dr. Ridker. "Esto no significa que el nivel de colesterol no sea importante, los pacientes con colesterol alto deben ser tratados en forma agresiva, pero este estudio nos indica que un tratamiento con estatinas sería muy beneficioso para pacientes con colesterol bajo pero con PCR elevada.

JUPITER fue un ensayo clínico internacional que incluyó a más de 17.000 pacientes (más de 3.300 de ellos pertenecientes a países de Latinoamérica) de largo plazo, aleatorio, doble ciego, con un grupo control placebo, diseñado para determinar si la rosuvastatina en 20 mg disminuye el riesgo de IAM, EVC y otros eventos CV mayores en pacientes con colesterol LDL bajo o normal pero con un elevado riesgo CV identificado mediante PCR de alta sensibilidad.

"No podemos seguir asumiendo que los pacientes con bajo colesterol estén exentos de riesgos" — Dr. Ridker

Si bien la mayor parte de los expertos coinciden en afirmar que la reducción de los riesgos CV observados en JUPITER son importantes, una gran proporción de ellos menciona la relación costo-beneficio como la clave a tener en cuenta a la hora de incluir estos resultados en la prevención primaria general. En los EE.UU. por ejemplo, hay 7.4 millones de adultos que cumplen con los requisitos de inclusión de JUPITER. Si se prescribiese rosuvastatina a todos estos adultos "sanos", se podrían prevenir 43.500 eventos CV al año, casi 30.000 casos de infartos y ACV; y 18.443 muertes. Si estimamos el costo anual de una terapia con estatina en 1.200 \$/año, el costo de la intervención en los EE.UU. ascendería a los 8.900 millones de dólares. En otras palabras, costaría 203.000 \$ prevenir un evento CV y 480.000 \$ el salvar una vida.

Otro grupo de expertos opina que lo más importante es determinar cuál es la reducción absoluta del riesgo de CV en cada una de las subpoblaciones del estudio y no la reducción relativa. "Si se identifica el riesgo absoluto determinando el nivel de PCR por el método que Usted desee, todos los ensayos son consistentes en ese aspecto: a mayor riesgo absoluto, mayor beneficio" señaló el **Dr. Baigent** (Universidad de Oxford, GB); "Es una decisión política de salud pública determinar si el beneficio absoluto justifica el costo" concluyó.

3. ¿Cuál es el factor perjudicial el reducir el ritmo cardíaco en pacientes con hipertensión, o la administración de atenolol?

En un interesante y polémico estudio aparecido a mediados de octubre en el *Journal of the American College of Cardiology* [3], sus autores concluyen que el uso de beta-bloqueantes para reducir el ritmo cardíaco en pacientes con hipertensión es no sólo contraproducente sino que también puede ser mortal.

El **Dr. Messerli** señala que "es sabido que reducir el ritmo cardíaco mejora las expectativas de vida, y en pacientes post-IAM o con insuficiencia cardíaca tratados con beta-bloqueantes cuanto más bajo el ritmo cardíaco logrado mayor es el beneficio. Pero este artículo contradice estos datos, en él demostramos que reducir el ritmo con beta-bloqueantes en pacientes con hipertensión es nocivo ya que se reduce la expectativa de vida al causar más IAM, ACV e insuficiencia cardíaca". El autor estima que la explicación más probable es que "al reducir el ritmo cardíaco se aumenta la presión central [de la aorta], y que esto desencadena los IAM y ACV".

Demostramos que reducir el ritmo con beta-bloqueantes en pacientes con hipertensión es nocivo ya que se reduce la expectativa de vida al causar más IAM, ACV e insuficiencia cardíaca — Dr. Messerli

Sin embargo otros especialistas no están de acuerdo. El **Dr. Cockcroft** (Wales Heart Institute, GB) señala que prácticamente todos los pacientes analizados recibieron atenolol, por lo que lo más probable es que sea ésta droga la razón del aumento de la morbimortalidad.

Dada la dificultad en extrapolar los resultados del etanolol más allá, todos los expertos consultados coinciden en que es necesario un nuevo ensayo para determinar cual es el culpable; si es atenolol o la reducción del ritmo cardiaco. "Esto es crucial, dado que hay otras drogas que no son beta-bloqueantes y que también reducen el ritmo cardíaco. Esto es algo que debe resolverse porque si la causa es la reducción del ritmo el problema es grave y es importante hacerlo conocer" concluyó el Dr. Cockcroft.

Los nueve ensayos clínicos analizados incluyeron un total de 34.096 pacientes tratados con beta-bloqueantes, de los cuales 30.139 tomaron otro antihipertensivo y 3987 recibieron placebo. El 78% de los pacientes con beta-bloquenates recibió atenolol, el 9% empleó oxprenolol, el 1% propranolol y un 12% recibió atenolol/metoprolol/pindolol o hidroclorotiazida.

Asociación del bajo ritmo cardíaco con los diferentes riesgos

Endpoint	r	p
Mortalidad por toda causa	-0.51	<0.0001
Mortalidad CV	-0.61	<0.0001
IAM	-0.85	<0.0001
ACV	-0.20	0.06
Insuficiencia Cardíaca	-0.64	<0.0001

Otro punto en el cual los expertos están en desacuerdo es en el empleo, o no, de los beta-bloqueantes. Para el Dr. Messerli, "los beta-bloqueantes no son muy útiles para pacientes con hipertensión, uno debería emplear cualquier otra monodroga antes de agregar un beta-bloqueante al tratamiento, y si lo hace debería ser un vasodilatador como carvedilol o nebivolol". En cambio el Dr. Cockcroft, sin estar en completo desacuerdo con esta idea aclara que para él "los beta-bloqueantes son vitales dado que muchos de los pacientes con hipertensión sufren también de angina y por lo tanto requieren un bloqueador beta; lo importante es que beta-bloqueante prescribir, y el atenolol no debiera ser nunca la opción a elegir".

4. De acuerdo al ensayo clínico SYNTAX los DES son significativamente inferiores que los BPC en el tratamiento de enfermedades coronarias complejas.

Los resultados del ensayo clínico SYNTAX (Sinergia entre ICP con Taxus vs Intervención Quirúrgica, por sus siglas en inglés) indican que los *stents* liberadores de drogas (DES, por sus siglas en inglés) son estadísticamente inferiores al by-pass coronario (BPC) al menos para los criterios de valoración primaria: muerte por cualquier causa, ACV, IAM y revascularización repetida. No obstante, la proporción combinada de los tres criterios más graves (muerte, IAM y ACV) fue similar en ambos grupos, donde los pacientes tratados con ICP tuvieron menor recurrencia de ACV y los pacientes sometidos a BPC presentaron un menor riesgo de revascularización repetida. Estos últimos datos tendrán seguramente una lectura diferente por parte de cirujanos e intervencionistas. [4]

El SYNTAX es el primer estudio clínico controlado y aleatorio que ha comparado la ICP mediante *stents* liberadores de drogas con cirugía, en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda y con enfermedad coronaria en tres vasos. Se desarrolló en Europa y EE.UU. e involucró a 1800 pacientes.

Principales resultados de SYNTAX

Endpoint	BPC (%)	DES (%)	p
MAIRR	12.1	17.8	0.0015
MAI	7.7	7.6	0.98
Revascularización	5.9	13.7	<0.0001
ACV	2.2	0.6	0.003
IAM	3.2	4.8	0.11
Muerte por toda causa	3.5	4.3	0.37

Las diferencias en cuanto a la interpretación de los resultados fueron evidentes incluso en las opiniones expresadas por los dos cardiólogos co-investigadores principales: **Dr. Serruys** y el **Dr. Mohr**.



El Dr. Serruys (izquierda), cardiólogo intervencionista, sugirió "que no debemos pensar que ICP es inferior" sólo porque no pasó el test de no-inferioridad, y añadió que "es el paciente quien debe decidir qué riesgo tomar". Por su parte el Dr. Mohr (derecha), cirujano, recalcó que casi un tercio de los pacientes no fueron elegibles para ICP debido a la complejidad del cuadro clínico, lo cual pone en evidencia la realidad de que aún en la era de DES, un tercio de los pacientes no pueden optar por este método. El Dr. Mohr concluyó que los resultados "son bastante claros, y que, al no superarse el test de no-inferioridad, el BCP es el tratamiento de elección [para estos pacientes]". Por el contrario, el Dr. Serruys si bien reconoció que el test de no-inferioridad no fue alcanzado, resaltó que hasta hace muy poco tiempo nadie pensaba en utilizar ésta técnica [el ICP] en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda; sin embargo este estudio nos muestra que los riesgos son similares y es de esperar que más pacientes elijan esta opción

La controversia queda pues abierta y como resume el **Dr. Widimisky** "tanto los cirujanos como los intervencionistas pueden estar contentos" con los resultados de SYNTAX. Los cirujanos porque se demostró que el BPC es ligeramente superior y los cardiólogos porque demostraron que el ICP es similar al BCP en cuanto a los criterios de valoración graves.

5. ONTARGET: un ensayo clínico bien diseñado con un mensaje claro.

En las sesiones científicas del 2008 del *American College of Cardiology* todos los expertos estuvieron de acuerdo en destacar el mensaje claro del ensayo clínico **ONTARGET**: el efecto preventivo del telmisartán en pacientes con alto riesgo CV es similar al del ramipril, pero se debe evitar la administración combinada de ambos fármacos.^[5]



Este es el cuarto y más importante ensayo clínico que estudia la combinación de un inhibidor de la ECA y un antagonista de receptores de angiotensina (ARA). De acuerdo con el **Dr. Yusuf**, principal investigador del estudio, "antes del estudio había quienes decían que los ARA resultaban más beneficiosos que los inhibidores de la ECA, otros decían que eran peores, pero en nuestro estudio se determinó claramente que sus efectos son muy similares. Los médicos ahora pueden elegir y deberán pensar en factores como la reducción de la presión sanguínea, el costo y la tolerabilidad, para tomar una decisión". A continuación añadió que "otro mensaje claro a partir de los resultados obtenidos es que la combinación de ambas drogas debe ser evitada en pacientes con riesgo CV elevado. Hubo un aumento considerable de insuficiencia renal en pacientes que recibieron la terapia combinada, al igual que otros efectos secundarios que también aumentaron, sin observarse ningún beneficio. Por lo tanto, recomendamos no combinar éstas drogas, excepto en pacientes con ciertas insuficiencias cardíacas".

ONTARGET fue un estudio de doble ciego, aleatorio con un promedio de seguimiento de los pacientes de 55 meses. Participaron 25.620 pacientes, con elevado riesgo cardiovascular, originarios de 41 países; de los cuales un 38% presentó diabetes con daño órgano-específico.

En general, los resultados no fueron una sorpresa para los expertos consultados por **heartwire**. El **Dr. Sleight** en una conversación con **heartwire** aclaró que "no esperaba que un ARA fuese mejor que un inhibidor de la ECA dado que éstos últimos tienen resultados excelentes ... Los ARA son tan fiables como los inhibidores ECA y eso hace esfumar todos los fantasmas sobre el incremento de riesgo de IAM asociado a los ARA, este estudio demuestra que esa sospecha es infundada." Sin embargo el Dr. Sleight, al igual que otros expertos, se mostró sorprendido por la falta de eficacia de la combinación de las drogas.

Los ARA son tan fiables como los inhibidores ECA y eso hace esfumar todos los fantasmas sobre el incremento de riesgo de IAM asociado a los ARA, este estudio demuestra que esa sospecha es infundada — Dr. Sleight

La pregunta que quedó flotando al final de la presentación fue cuál de las 2 drogas elegir. Los especialistas consultados por heartwire coincidieron en que seguramente la mayoría de los médicos elegirán ramipril por una cuestión de coste, pero dado que un 20% de los pacientes no tolera los inhibidores de la ECA y si se trata de un tratamiento de por vida, entonces la tolerabilidad se convierte en un factor muy importante, y en esos casos elegirán la otra opción.

El Dr. Yusuf remarcó que los resultados obtenidos son válidos para los fármacos mencionados y no para otra monodroga de la misma clase: "si Ud va a recetar un inhibidor de la ECA debería ser ramipril y si va emplear un ARA que sea telmisartan, dado que han presentado los mejores resultados; quizás otra monodroga de la misma clase posea similares beneficios, pero eso debe probarse". En la conferencia de prensa posterior, el Dr. Nissen estuvo en desacuerdo en cuanto a la especificidad en las drogas y comentó que la mayor parte de sus colegas, incluido el mismo, piensan que el ramipril no tiene nada de especial y que todos los inhibidores de la ECA son muy similares; en cualquier caso afirmó que, "lo bueno de este ensayo es que nos dice que si un paciente no tolera los inhibidores podemos cambiar a un ARA y obtener el mismo resultado".

6. Detuvieron el grupo de control intensivo de la glicemia del ensayo clínico ACCORD

En febrero del 2008 se canceló con 18 meses de antelación el grupo de control intensivo de la glicemia en pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardíaco elevado debido a la relativamente alta tasa de mortalidad observada en dicho grupo. De acuerdo con los investigadores a cargo del estudio, las muertes no se correlacionaron con ningún fármaco en particular, incluida la rosiglitazona, ni con episodios de hipoglicemia.

En el citado grupo se observaron 14 muertes por cada 1000 pacientes por año, 3 más de las observadas en el grupo con control de glicemia estándar. La **Dra. Nabel** señaló en conferencia de prensa que la tasa de muerte observada para ambos grupos fue mucho menor a la reportada anteriormente para este tipo de pacientes, que ronda los 50/1000 por año.

El ensayo clínico **ACCORD** (Acción para controlar el riesgo cardíaco en pacientes con diabetes, de acuerdo a sus siglas en inglés) [6] fue diseñado para evaluar diferentes estrategias de tratamiento y no un fármaco en particular. Incluyó a más de 10.000 pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardíaco elevado (enfermedad cardíaca declarada o más de dos factores de riesgo CV) de los EE.UU. y Canadá. Fue un ensayo con un diseño doble factorial 2x2, donde los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos, uno con un control intensivo de la glicemia a valores menores del 6% y un segundo grupo con un control de la glicemia pautado entre 7.0 a 7.9%. El ensayo estaba diseñado también para 1) evaluar el impacto en eventos CV de un tratamiento para incrementar el colesterol HDL y bajar los triglicéridos vs un tratamiento para bajar el colesterol LDL y 2) estudiar el efecto de un control severo de la presión arterial sistólica (< a 120 mm Hg) vs un control de la presión más permisivo (< a 140 mm Hg).

La Dra. Nabel afirmó que "este es un hallazgo importante que demuestra que un tratamiento cuyo objetivo sea reducir el nivel de glucosa a un valor de HbA1c inferior al 6% puede ser perjudicial para pacientes con diabetes tipo 2 y un elevado riesgo cardiovascular"

Este es un hallazgo importante que demuestra que un tratamiento cuyo objetivo sea reducir el nivel de glucosa a un valor de HbA1c inferior al 6% puede ser perjudicial para pacientes con diabetes tipo 2 y un elevado riesgo cardiovascular — Dra. Nabel

La Dra. Nabel aclaró que los resultados obtenidos en el presente estudio son válidos únicamente para pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del ensayo ACCORD, es decir que hayan padecido diabetes tipo 2 durante más de 10 años, tengan un nivel de HbA1c mayor al 8.2% y padezcan una enfermedad cardíaca o tengan más de dos factores de riesgo CV incluyendo presión alta, nivel de colesterol alto, obesidad o tabaquismo.

El ensayo ACCORD tiene la particularidad de ser el 1er ensayo que se desarrolla en pacientes con diabetes tipo 2 , cuyo principal objetivo es lograr un nivel de glucosa cercano a la normalidad, además, los pacientes incluidos tuvieron un promedio de edad mayor (62 años) al promedio en estudios previos, habiendo padecido la enfermedad por un lapso mayor de tiempo presentando además un elevado riesgo cardíaco. "No podemos determinar si controlar la glucosa a niveles cercanos a la normalidad podría prevenir eventos CV en otro tipo de pacientes, como en pacientes más jóvenes, que han padecido la enfermedad durante menos años cuyos niveles de glucosa son más controlables, o en aquellos pacientes sin riesgo cardíaco. Estos resultados tampoco se pueden extrapolar a pacientes con diabetes tipo 1", concluyó la Dra. Nabel.

7. Las dietas mediterráneas y las dietas bajas en carbohidratos demuestran ser más eficaces que las dietas bajas en grasas.

Un estudio llevado a cabo en Israel demostró que las dietas mediterráneas, con cantidad moderada de grasas y alto porcentaje de ácidos grasos monoinsaturados, y las dietas bajas en hidratos de carbono (HC) son alternativas eficaces para perder peso. En el estudio que duró dos años, estas dietas también mostraron efectos más favorables en los lípidos y/o en el control de la glicemia. [7]

Pérdida de peso

Grupo	Baja en Grasas	Mediterránea	Baja en HC
TPI	-2.9	-4.4	-4.7
TPT	-3.3	-4.6	-5.5
Hombres	-3.4	-4.0	-4.9
Mujeres	-0.1	-6.2	-2.4

TPI= total pacientes que iniciaron el estudio, TPT= total pacientes que terminaron el estudio.

Los pacientes del estudio **DIRECT** (Ensayo controlado y aleatorio de intervención en la dieta, por sus siglas en inglés) tuvieron una edad promedio de 52 años al inicio del mismo y presentaron una obesidad ligera (IMC=31). Fueron distribuidos aleatoriamente en una de tres dietas: baja en grasas y calorías limitadas; mediterránea con calorías limitadas, y baja en hidratos de carbono sin límite de calorías. El porcentaje de adherencia a las diferentes dietas fue de 90%, 85% y 78%, respectivamente.

Cambios lipídicos

Parámetro	Baja en Grasas	Mediterránea	Baja en HC
HDL	+6.4	+6.3	+8.4
LDL	-0.05	-5.6	-3.0
Triglicéridos	-2.8	-21.8	-23.7
Colesterol/HDL	-0.6	-0.9	-1.1

De acuerdo a la **Dra. Shai**, "los resultados nos indican que las dietas bajas en HC y las dietas mediterráneas son alternativas válidas frente a las dietas con grasas reducidas"; para luego

concluir que "el mayor efecto favorable sobre los lípidos observado con la dieta baja en carbohidratos y el mejor control de la glicemia resultante de la dieta mediterránea nos sugieren que la elección de la dieta adecuada debería hacerse de acuerdo a las preferencias y metabolismo de cada persona".

Los resultados nos indican que las dietas bajas en HC y las dietas mediterráneas son alternativas válidas frente a las dietas con grasas reducidas — Dra. Shai

El estudio tuvo una particularidad importante. Todos los participantes formaban parte del personal de un instituto israelí (Nuclear Research Center Negev) y comieron su almuerzo en el comedor del instituto. Los menús fueron modificados e identificados y los participantes fueron asesorados regularmente por dietistas..

El **Dr. Eckel**, ex-presidente de la AHA (American Heart Association) no se mostró completamente convencido por los resultados obtenidos en el estudio. "La AHA no avalará ninguna dieta que sea del tipo Atkins", y continuó "las grasas saturadas aumentan el LDL, no creo que nadie esté en desacuerdo con eso ... limitar su ingesta es algo que la AHA, el National Cholesterol Education Program, la American Diabetes Association y el Departamento de Agricultura de los EE.UU. recomiendan".

La AHA no avalará ninguna dieta que sea del tipo Atkins... Las grasas saturadas aumentan el LDL, no creo que nadie esté en desacuerdo con eso — Dr Eckel

El **Dr. Westman** aclaró que en su opinión los tres tipos de dieta funcionan, "debemos terminar con el «mi dieta es mejor que la tuya», debemos ir más allá de eso, necesitamos estudiar las diferentes dietas en relación a marcadores genéticos para intentar así reducir eventos CV".

8. Resultados del Ensayo Clínico SEAS (Simvastatina y Ezetimiba en Estenosis Aórtica)

Los resultados del ensayo clínico **SEAS** (Simvastatina y Ezetimiba en Estenosis Aórtica, por sus siglas en inglés) fueron presentados a inicios de septiembre en el Congreso de la Sociedad de Cardiología Europea (**ESC**) del 2008. [8] La combinación de las drogas (**Vytorin**; Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals) no fue mejor que el placebo, al menos para el criterio de valoración principal del estudio: eventos CV graves asociados con estenosis aórtica o arteriosclerosis. Sin embargo, Vytorin redujo significativamente el riesgo de isquemia cardiaca al reducir el número de casos de by-pass coronarios.

No obstante, el dato que preocupó a muchos especialistas fue el aumento significativo de pacientes que desarrollaron cáncer en el grupo activo en comparación con el grupo control. La ocurrencia de los casos de cáncer no fue órgano-específica y de acuerdo a un estudio en desarrollo sobre simvastatina/ezetimiba realizado por **Sir Richard Peto** (Bioestadista, Unidad Ensayos Clínicos, Oxford, GB) ésta combinación no está asociada a mayor riesgo de cáncer. Tanto para Peto como para los autores de SEAS el aumento de cáncer en el grupo bajo tratamiento se debe más al azar que a una asociación real.

El Dr. Pedersen (Ullevål, Nor), presidente del comité directivo del ensayo, fue tajante al declarar "no hay ninguna prueba que fundamente que la ezetimiba cause cáncer dentro de los tres años de tratamiento; no conozco nada que pueda hacer eso excepto quizás una catástrofe como Chernobyl".

"No hay ninguna prueba que fundamente que la ezetimiba cause cáncer dentro de los tres años de tratamiento; no conozco nada que pueda hacer eso excepto quizás una catástrofe como Chernobyl" — Dr. Pedersen

Sin embargo, en un editorial que acompaña la publicación de los resultados de SEAS en el *New England Journal of Medicine*, un panel de expertos que incluía a los **Dres. Drazen, D'Agostino, Ware, Morrissey y Curfman** expresaron su inseguridad a la hora de afirmar la inocuidad y eficacia del estudio. Incluso presentaron la hipótesis de que la ezetimiba al interferir con la absorción gastrointestinal podría no sólo reducir la absorción de colesterol sino también la de otras moléculas que podrían inducir el desarrollo de cáncer.

SEAS fue un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, que incluyó 1873 pacientes con estenosis aórtica. La hipótesis que promovió el estudio fue determinar si la reducción de colesterol LDL podría prevenir la progresión de la estenosis aórtica y reducir así la necesidad del reemplazo de la válvula aórtica.

Incidencia de Cáncer fatal o no fatal y de muerte por cáncer en SEAS

	Vytorin (n=944)	Control (n=929)	p
Cáncer (n)	101	65	0.006
%/año	2.7	1.7	-
Muerte por Cáncer (n)	37	20	0.04
%/año	0.9	0.4	-

Cuando se conocieron los datos sobre cáncer en SEAS se comenzó un meta-análisis agregando dichos resultados a los observados en los ensayos clínicos **IMPROVE-IT** y **SHARP** que es el estudio liderado por Sir Peto. Ambos estudios aún están en progreso pero contienen más datos sobre cáncer que SEAS en 3 años de seguimiento en más de 20000 pacientes. Las conclusiones del meta-análisis, como se mencionó previamente, fueron negativas en cuanto a la asociación del tratamiento con la aparición de cáncer.

Incidencia de Cáncer fatal o no fatal y de muerte por cáncer en IMPROVE-IT y SHARP

	Activo n=10319	Control n=10298	p
Cáncer (n)	313	326	0.61
%/año	1.7	1.8	-
Muerte por Cáncer (n)	97	72	0.07
%/año	0.5	0.4	-

Fuentes

1. Hohnloser SH. A placebo-controlled, double-blind , parallel arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/ atrial flutter (AF/AFL). Heart Rhythm Society 2008 Scientific Sessions 2008; San Francisco, CA.
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med* 2008;359(21):2195-207. 
3. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482-9. 
4. Serruys PW, Mohr FW. The SYNergy between Percutaneous Coronary Intervention and Cardiac Surgery (SYNTAX) Study. Hot Line II, ESC 2008.
5. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008: 358:1547-1559. 
6. National Heart, Lung, and Blood Institute. ACCORD telebriefing prepared remarks. 6 Feb 2008 : <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord/index.htm>.
7. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359:229-41. 
8. Rossebø AB, Pedersen TR, Borman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1343-56. 