



SESIONES CIENTÍFICAS AHA 2024 DÍA 3

ÍNDICE

1. **Estudio PROMPT-AF:** Ablación de Venas Pulmonares con Ablación Lineal Optimizada frente a Aislamiento de las Venas Pulmonares Solo en Fibrilación Auricular Persistente.
2. **Estudio ENDEAVOR:** Mitiperstat en Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada y Levemente Reducida.
3. **Estudio SARAH:** Sacubitril-Valsartán para la Prevención de la Cardiotoxicidad por Antraciclina.
4. **Estudio TRIM-AF:** Metformina y modificación del estilo de vida/factores de riesgo para la prevención ascendente de la progresión de la Fibrilación Auricular
5. **Estudio REALIZE-K:** Ciclosilicato de Sodio y Zirconio para Optimizar el Uso de Espironolactona en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida.
6. **Subanálisis del Estudio HELIOS-B:** Empeoramiento Ambulatorio de Insuficiencia Cardíaca en Pacientes con Amiloidosis por Transtiretina con Miocardiopatía.

1. ESTUDIO PROMPT-AF

Ablación de Venas Pulmonares con Ablación Lineal Optimizada frente a Aislamiento de las Venas Pulmonares Solo en Fibrilación Auricular Persistente.

El **aislamiento de las venas pulmonares** (AVP) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), pero su efectividad es menor en la FA persistente. Por este motivo, se han explorado estrategias adicionales, como la ablación lineal, derivada de la técnica Cox-Maze. Sin embargo, los beneficios adicionales de esta técnica no se han demostrado de manera consistente, debido a las dificultades para lograr lesiones duraderas y el riesgo de **taquicardias auriculares izquierdas**.

La infusión de etanol a través de la vena de Marshall (EIVOM, por sus siglas en inglés) ha mostrado potencial para inducir lesiones químicas en el istmo mitral, mejorando los resultados en FA persistente. A pesar de su potencial, no se ha comparado de manera aleatorizada una estrategia combinada de AVP, ablación lineal y EIVOM con AVP solo.

El **ensayo PROMPT-AF** fue diseñado para evaluar si esta combinación mejora el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA persistente.

Se trata de un ensayo prospectivo, multicéntrico, abierto y aleatorizado, iniciado por investigadores, que se llevó a cabo en 12 hospitales terciarios en China.

El *objetivo final primario* fue la ausencia de arritmias auriculares mayores de 30 segundos, sin el uso de fármacos antiarrítmicos, durante los 12 meses posteriores a la ablación (excluyendo un periodo de 'blanking').

Un total de 498 pacientes de entre 18 y 80 años, con FA persistente por más de 3 meses y sometidos a su primera ablación de FA, fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para someterse a AVP solo o AVP más EIVOM y ablación lineal (intervención).

La edad media de los participantes fue de 61.1 años, con un 72.9% de hombres.

La combinación de ablación lineal más EIVOM resultó en un mayor tiempo de procedimiento y fluoroscopia en comparación con AVP sola. Se logró AVP bilateral en todos los pacientes, excepto en dos.

En el grupo de intervención, la EIVOM fue exitosa en el 85% de los pacientes, aunque en el 12.2% no se visualizó la vena de Marshall y en el 2.8% falló la canulación debido a anatomía complicada.

Se alcanzó bloqueo lineal completo en la mayoría de los pacientes para el istmo cavotricuspídeo (94.3%), la línea del techo (87.4%) y el istmo mitral (87.4%). Además, se realizó ablación adicional en el seno coronario en el 62.6% de los pacientes para lograr el bloqueo del istmo mitral.

Luego de 12 meses el 70.7% de los pacientes asignados al grupo de AVP más EIVOM y ablación lineal y el 61.5% de los asignados a AVP solo, se mantuvieron libres de arritmias auriculares sin el uso de antiarrítmicos (HR 0.73, IC95%: 0.54-0.99, p=0.045).

El efecto de la intervención fue consistente en todos los subgrupos preespecificados

En resumen, en pacientes con FA persistente, la ablación lineal combinada con EIVOM, además del AVP, mejoró significativamente la libertad de arritmias auriculares a los 12 meses en comparación con el AVP solo.

Los resultados fueron publicados simultáneamente en JAMA.

Referencia:

[Pulmonary Vein Isolation With Optimized Linear Ablation vs Pulmonary Vein Isolation Alone for Persistent AF](#)

2. ESTUDIO ENDEAVOR

Mitiperstat en Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada y Levemente Reducida

Mitiperstat es un nuevo inhibidor selectivo de la mieloperoxidasa, diseñado para abordar una de las posibles causas subyacentes de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) o levemente reducida (ICFElr): la inflamación sistémica inducida por comorbilidades. Actualmente, no existen terapia eficaces que traten directamente este mecanismo.

Los neutrófilos circulantes secretan mieloperoxidasa, lo que desencadena estrés oxidativo, disfunción endotelial microvascular, fibrosis intersticial, remodelado de cardiomiocitos y disfunción diastólica. Por lo tanto, mitiperstat podría mejorar la función del corazón y otros órganos, aliviando los síntomas de IC y la intolerancia al ejercicio.

Durante la última jornada del Congreso AHA 2024 se presentaron los resultados del **estudio ENDEAVOR**, un estudio combinado, continuo de fase 2b-3 que evaluó la eficacia y seguridad de Mitiperstat en pacientes con ICFEp/ICFElr.

En la fase 2b, 711 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección superior al 40% fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir mitiperstat 2,5 mg (n=235), 5 mg (n=240) o placebo (n=236) durante 48 semanas.

Los pacientes elegibles debían tener una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) entre 30 y 400 metros, con una diferencia inferior a 50 metros entre la selección y la aleatorización, y una puntuación total en el Cuestionario de Miocardiopatía de Kansas City (KCCQ-TSS) ≤ 90 puntos tanto al inicio como en la aleatorización, además de encontrarse en clase funcional II-IV de la NYHA.

Los *dos objetivos primarios* fueron el cambio a la semana 16 en la 6MWD y en el KCCQ-TSS.

La edad media de los pacientes fue de 72 años, con un 45% de mujeres. El 24% se encontraba en clase funcional III-IV de la NYHA, y el 63% tenía una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$.

No se observaron diferencias significativas en el cambio en el KCCQ-TSS a las 16 semanas entre el grupo de mitiperstat y el placebo [diferencia de tratamiento -1.4 (IC 95%: -3.9 a 1.2), $p=0.29$].

Tampoco se observó una diferencia significativa en el cambio en la 6MWD a las 16 semanas entre mitiperstat y placebo [diferencia de tratamiento +3.8 m (IC 95%: -3.1 a 10.8), $p=0.28$].

En cuanto a los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), que incluyeron hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente, infarto de miocardio y muerte cardiovascular o por todas las causas, las tasas fueron similares [7.4% vs. 10.2%, HR 0.71 (IC 95%: 0.42-1.19), $p=0.20$]. Tampoco se observaron diferencias significativas en las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca (5.1% vs. 8.1%, HR 0.64, IC 95%: 0.35-1.16, $p=0.14$).

En conclusión, en pacientes con ICFEp o ICFElr, el inhibidor de la mieloperoxidasa mitiperstat, no mejoró los síntomas ni la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos.

3. ESTUDIO SARAH

Sacubitril-Valsartán para la Prevención de la Cardiotoxicidad por Antraciclinas.

El manejo de la **cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas** en pacientes oncológicos es un tema de creciente interés, debido a la alta prevalencia de disfunción cardíaca en este grupo. La cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas puede provocar alteraciones subclínicas en la función del ventrículo izquierdo (VI), que, si no se detectan a tiempo, pueden evolucionar hacia insuficiencia cardíaca sintomática. En este contexto, el sacubitril/valsartán, un inhibidor combinado de los receptores de angiotensina y neprilisina (ARNI), ha demostrado prevenir la disfunción cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, su eficacia en la prevención de la cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas es incierta.

El **ensayo SARAH** fue un estudio unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia de sacubitril/valsartán en la prevención de la cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas.

El estudio incluyó a 114 pacientes con cáncer que recibían quimioterapia basada en antraciclinas y presentaban biomarcadores cardíacos anormales. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir sacubitril/valsartán titulado hasta una dosis objetivo de 97/103 mg dos veces al día (n=57) o placebo (n=57), con un seguimiento de 24 semanas.

Se excluyeron aquellos con antecedentes de quimioterapia o radioterapia previas, cardiomiopatía conocida, enfermedad arterial coronaria o valvulopatías moderadas, o tasa de filtración glomerular estimada $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

La edad media de los participantes fue de 52 años, y el 90% eran mujeres. La mayoría de los pacientes (81%) tenían diagnóstico de cáncer de mama. La fracción de eyección basal del ventrículo izquierdo fue del 64%, y el strain longitudinal global basal del VI fue de -20.1%.

Los resultados principales del estudio mostraron que el sacubitril/valsartán fue significativamente más eficaz que el placebo en la prevención de la disfunción subclínica del VI.

El resultado primario, que consistía en una reducción $\geq 15\%$ en el strain longitudinal global a los 6 meses, fue alcanzado por solo el 7.1% de los pacientes en el grupo de sacubitril/valsartán, frente al 25.0% en el grupo placebo (HR 0.23, IC 95% 0.07-0.75, $p = 0.015$).

En cuanto a los resultados secundarios, los pacientes tratados con sacubitril/valsartán experimentaron una mejora en el strain longitudinal global (cambio medio de +2.5% frente a -7.6% en el grupo placebo, $p < 0.001$) y en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por resonancia magnética cardíaca (+0.19% frente a -3.47%, $p = 0.011$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los resultados clínicos exploratorios, como la insuficiencia cardíaca sintomática o las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, entre ambos grupos.

Los eventos adversos fueron similares entre los grupos, aunque el grupo de sacubitril/valsartán mostró una mayor incidencia de hipotensión (14.0% frente a 1.8%, $p = 0.032$).

En resumen, en una cohorte unicéntrica de pacientes con cáncer que recibían quimioterapia basada en antraciclinas, el sacubitril/valsartán redujo el riesgo de disfunción subclínica del ventrículo izquierdo a los 6 meses en comparación con el placebo.

El ensayo actual proporciona una justificación para estudios futuros de sacubitril/valsartán dirigidos a eventos clínicos en cohortes más grandes.

4. ESTUDIO TRIM-AF

Metformina y modificación del estilo de vida/factores de riesgo para la prevención ascendente de la progresión de la Fibrilación Auricular

La **fibrilación auricular** (FA) es la arritmia más común, con una prevalencia creciente a medida que aumenta la edad de la población. Se ha demostrado que factores metabólicos, como la obesidad y el envejecimiento, juegan un papel crucial en el desarrollo y la progresión de esta arritmia. En este contexto, el estrés metabólico y la disfunción en la respuesta celular al mismo han sido identificados como factores subyacentes en el desarrollo de FA.

El **estudio TRIM-AF**, fue un ensayo clínico multicéntrico, de diseño factorial 2x2, diseñado para evaluar el impacto de la metformina y de la modificación del estilo de vida y factores de riesgo (LRFM, por sus siglas en inglés) en la carga de FA en pacientes con dispositivos cardíacos implantables.

Este ensayo tenía como objetivo incluir a 200 pacientes con FA documentada, que además también tuvieran marcapasos o cardiodesfibriladores implantados (CDI) con electrodos auriculares capaces de medir tanto la FA como la actividad física a lo largo del seguimiento. La inscripción final se redujo a 149 debido a la pandemia de COVID-19.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos de intervención: 1) metformina, 2) LRFM, 3) metformina + LRFM, y 4) atención estándar, que consistió en la distribución de folletos educativos sobre dieta saludable y ejercicio, sin asesoramiento individual.

El grupo de metformina recibió una dosis de 750 mg dos veces al día después de un periodo de ajuste de 3 meses, mientras que los pacientes en el grupo LRFM recibieron educación sobre cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio. La duración del seguimiento fue de 12 meses, durante los cuales se midió la carga de FA, el puntaje de síntomas de FA y las tasas de adherencia al tratamiento.

A pesar de que todos los grupos de intervención perdieron peso, ninguno de los grupos experimentó un aumento significativo en su capacidad de ejercicio.

No se observaron diferencias en el punto final primario compuesto de cambio en la carga de FA o muerte entre los grupos de intervención y el grupo de atención estándar.

Sin embargo, los pacientes en los grupos de LRFM y en el grupo de atención estándar presentaron una disminución significativa en la carga de FA durante el seguimiento.

De manera destacada, el grupo que recibió metformina mostró una peor respuesta en comparación con el grupo de atención estándar, y la combinación de metformina y LRFM no tuvo un beneficio superior al de LRFM solo. Además, la metformina fue asociada con problemas de adherencia al tratamiento, con casi la mitad de los pacientes del grupo de metformina y una cuarta parte del grupo combinado interrumpiendo el tratamiento antes del final del estudio.

En resumen, el tratamiento con metformina, la modificación de estilo de vida/factores de riesgo que incluía asesoramiento sobre dieta y ejercicio, o una combinación de ambos no mejoraron la carga ni la progresión de la fibrilación auricular en comparación con la atención estándar, que consistió en la distribución de folletos educativos sobre dieta saludable y ejercicio a los pacientes sin asesoramiento individual.

5. ESTUDIO REALIZE-K

Ciclosilicato de Sodio y Zirconio para Optimizar el Uso de Espironolactona en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida.

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) mejoran los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER); sin embargo, su uso en la práctica clínica es limitado. La principal barrera observada es la hiperkalemia, según datos observacionales.

El **estudio REALIZE-K** fue diseñado para evaluar los efectos del ciclosilicato de sodio y zirconio (SZC) en la optimización del uso de espironolactona en pacientes con ICFER e hiperkalemia. Este ensayo prospectivo, doble ciego y aleatorizado incluyó a pacientes con ICFER (NYHA II-IV, FEVI $\leq 40\%$), bajo tratamiento óptimo según guías (excepto ARM) e hiperkalemia prevalente o inducida por ARM.

En la *fase de tratamiento inicial*, los pacientes elegibles pasaron por un periodo abierto de 4 a 6 semanas para ajustar la dosis de espironolactona y normalizar los niveles de potasio (K+) usando SZC según necesidad. Aquellos en tratamiento con eplerenona fueron convertidos a espironolactona antes de comenzar.

La **Cohorte 1** incluyó a pacientes con hiperpotasemia, quienes recibieron SZC inicialmente a 10 g tres veces al día durante 48 horas para corregir el K+, seguido de una dosis de mantenimiento de 10 g diarios, con posterior ajuste de espironolactona a 50 mg/día.

En la **Cohorte 2**, compuesta por pacientes con riesgo de hiperpotasemia, se inició espironolactona desde el comienzo, y aquellos que desarrollaron hiperpotasemia en las primeras 4 semanas recibieron SZC siguiendo el mismo esquema que la Cohorte 1.

Los pacientes sin hiperpotasemia fueron excluidos.

En la *fase aleatorizada*, los pacientes con K+ normal al final del periodo abierto y tomando espironolactona ≥ 25 mg/día fueron aleatorizados a SZC o placebo durante 6 meses.

El *criterio principal de valoración* fue la respuesta óptima al tratamiento (normokalemia con espironolactona ≥ 25 mg/día sin terapia de rescate para hiperkalemia [meses 1–6]).

De los 366 participantes en la fase abierta, 203 fueron aleatorizados (102 a SZC y 101 a placebo).

Un mayor porcentaje de participantes tratados con SZC alcanzaron una respuesta óptima en comparación con placebo (71% vs. 36%, OR 4.45, IC95%: 2.89-6.86, $p < 0.001$).

Además, SZC superó al placebo en normokalemia sin necesidad de terapia de rescate (58% vs. 23%, $p < 0.001$) y en el uso de espironolactona ≥ 25 mg/día (81% vs. 50%, $p < 0.001$). También se observó una reducción significativa del riesgo de hiperkalemia y la suspensión de espironolactona en el grupo SZC.

No se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida, medida mediante el KCCQ-CSS a los 6 meses.

Los eventos adversos y adversos graves fueron similares entre ambos grupos, aunque los eventos adjudicados de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes en el grupo SZC. El compuesto de muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrió en 11 (11%) participantes del grupo SZC y en 3 (3%) del grupo placebo (log-rank p nominal = 0.034).

En resumen, en participantes con ICFer e hiperkalemia, el SZC mejoró significativamente el porcentaje de pacientes con normokalemia mientras recibían una dosis óptima de espironolactona, y redujo el riesgo de hiperkalemia y de reducción/suspensión de la espironolactona.

Los resultados fueron publicados simultáneamente en [JACC](#).

Referencia:

[Sodium Zirconium Cyclosilicate for Management of Hyperkalemia During Spironolactone Optimization in Patients with Heart Failure](#)

6. SUBANÁLISIS DEL ESTUDIO HELIOS-B

Empeoramiento Ambulatorio de Insuficiencia Cardíaca en Pacientes con Amiloidosis por Transtiretina con Miocardiopatía

La **amiloidosis por transtiretina con miocardiopatía** (ATTR-CM) es una enfermedad fatal, causada por la transtiretina mal plegada que se deposita como fibrillas de amiloide en el corazón. Debido a que la progresión de la enfermedad es común, es clave disponer de métodos prácticos para monitorizar a los pacientes y optimizar las decisiones terapéuticas.

El empeoramiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca (IC), definido como intensificación o el inicio de diuréticos de asa orales, es fácil de evaluar y se ha demostrado que constituye un indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con ATTR-CM.

Durante el Congreso AHA 2024, se presentaron los resultados de un análisis preespecificado del estudio HELIOS-B, que evaluó la importancia clínica y pronóstica, así como el efecto del tratamiento con vutrisirán sobre el empeoramiento ambulatorio de la IC en pacientes con ATTR-CM.

En el estudio HELIOS-B, 654 pacientes recibieron vutrisirán (n=326) o placebo (n=328) durante 36 meses. En ambos grupos, el 40% de los pacientes en el grupo de vutrisirán y el 39% en el grupo placebo estaban recibiendo tafamidis.

El 49.1% de los pacientes experimentaron uno o más episodios de empeoramiento ambulatorio de la IC, el 37.5% tuvieron uno o más eventos cardiovasculares y el 18.3% fallecieron.

Los **pacientes con empeoramiento ambulatorio de la IC** presentaron un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares (HR 2.58, IC95%: 2.04-3.27) y de mortalidad por todas las causas (HR 2.45, IC95%: 1.70-3.52), además de un mayor deterioro en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos y en el puntaje global del Cuestionario de Miocardiopatía de la Ciudad de Kansas, así como un aumento en los niveles de NT-proBP.

En los análisis de eventos recurrentes durante el período doble ciego, **el tratamiento con vutrisirán**, en comparación con placebo, redujo la tasa de empeoramiento ambulatorio de la IC (índice relativo de tasa: 0.66; IC 95%: 0.56-0.78).

Además, vutrisirán también redujo el riesgo del compuesto de mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares y empeoramiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo (HR: 0.69; IC 95%: 0.57-0.83).

En conclusión, el empeoramiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca fue frecuente en pacientes con ATTR-CM en HELIOS-B, estuvo asociado con un aumento de la mortalidad y se redujo con vutrisirán.

Los resultados fueron publicados simultáneamente en JACC.

Referencia:

[Outpatient Worsening Heart Failure in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy in the HELIOS-B Trial](#)