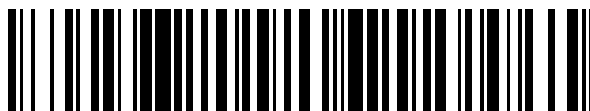


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 596**

51 Int. Cl.:

A61K 31/23 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009** **E 09777388 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014** **EP 2323647**

54 Título: **Tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardiaca sintomática**

30 Prioridad:

07.08.2008 EP 08161994

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2014

73 Titular/es:

SPA SOCIETA' PRODOTTI ANTIBIOTICI S.P.A.
(50.0%)
Via Biella, 8
20143 Milano , IT y
SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

CAVAZZA, CLAUDIO y
CACCIA, MARIA, GIOVANNA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 524 596 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardiaca sintomática

Campo de la invención

- La presente invención se refiere a la utilización de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (como ésteres etílicos, en lo sucesivo denominados "AGPI n-3") para el tratamiento sintomático de HF en pacientes que tienen fracción de expulsión ventricular izquierda <40% (FEVI <40%), diabetes y/o colesterol total <200 mg/dl, preferiblemente ≤ 188 mg/dl para reducir la mortalidad o la hospitalización por una causa cardiovascular, en donde AGPI n-3 es una mezcla de ácidos grasos que tiene un contenido en EPA y DHA comprendido entre 75% y 95% en peso sobre el peso total de ácidos grasos y dicho AGPI n-3 se administra durante más de 3,5 años a dichos pacientes.

10 Antecedentes de la invención

La insuficiencia cardiaca es una afección que puede proceder de cualquier trastorno cardíaco estructural o funcional que afecta la capacidad del corazón para llenar con sangre o bombear una cantidad suficiente de sangre por el cuerpo. No debe confundirse con "cese de latidos", que se conoce como asistolia, o con paro cardíaco, que es el cese de la función cardiaca normal con posterior colapso hemodinámico que conduce a la muerte.

- 15 La insuficiencia cardiaca congestiva está a menudo sin diagnosticar debido a una falta de una definición universalmente aceptada y a dificultades en el diagnóstico, sobre todo cuando la afección se considera "leve". Incluso con la mejor terapia, la insuficiencia cardiaca está asociada a una mortalidad anual del 10%. Es la principal causa de hospitalización en personas mayores de 65 años.

- La insuficiencia cardiaca se caracteriza por signos clínicos y síntomas secundarios a la respuesta inadecuada a los requisitos metabólicos del cuerpo. Esta afección podría producirse de forma grave o presentar un curso crónico.

- Las interpretaciones patofisiológicas de la insuficiencia cardiaca han tenido una notable evolución a lo largo del tiempo. Este síndrome se consideró como una insuficiencia de bombeo relacionada con una disfunción renal en las décadas '50-'60, una disfunción de bombeo relacionada con un aumento en la resistencia periférica en las décadas '70-'80 y se considera actualmente una insuficiencia de la función de bombeo relacionada con la activación neurohormonal con insuficiencias hemodinámicas resultantes que soportan una disfunción de muchos órganos y aparatos.

La presente farmacoterapia de la "función de bombeo" cardiaca comprende el empleo de fármacos que actúan mediante varios modos de acción en diferentes puntos de la etiopatogenia de las enfermedades.

- Ejemplos no restrictivos de dichos fármacos son: inhibidores de las ECA (inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina), diuréticos, fármacos inótrópos positivos a no digitálicos tales como adrenérgicos e inhibidores de fosfodiesterasa, vasodilatadores arteriolares y venulares, p. ej. hidralazina y dinitrato de isosorbida, beta-bloqueadores p. ej. metoprolol y bisoprolol y derivados digitálicos, p. ej. digoxina.

El envejecimiento de la población parece ser un factor contribuyente para ampliar la importancia del fenómeno.

- El documento WO 02/058793 se refiere al empleo de ácidos grasos poliinsaturados para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. No se proporcionan datos experimentales en esta solicitud.

Lancet 1999 (354: 447-55) (estudio clínico de GISSI-Prevenzione) se refiere a la reducción de la mortalidad total en pacientes después de infarto de miocardio tratados con AGPI n-3 durante 3,5 años.

- El documento EP1310249 se refiere al empleo de ácidos grasos poliinsaturados para la prevención primaria de episodios cardiovasculares importantes en pacientes, que no han experimentado episodios de infarto previos. Sin embargo solamente algunos datos de animales se refieren en la solicitud de patente y estos no pronostican necesariamente la eficacia del fármaco en el tratamiento de la HF en seres humanos.

El documento WO 89/11521 describe un procedimiento industrial para la extracción de mezclas con alto contenido en ácidos poliinsaturados útiles en el tratamiento de patologías cardiovasculares.

- Los documentos US 5502077, US 5656667, US 5698594 e IT 1235879, se refieren respectivamente a hipertrigliceridemia, anomalías de la concentración de colesterol e hipertensión. Sin embargo, cada uno de los documentos citados trata con el tratamiento de factores de riesgo, no con enfermedades reales y declaradas.

- El documento US 5753703 describe el empleo de L-carnitina o sus derivados junto con ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega -3 o sus ésteres, en particular EPA y DHA, para la prevención y tratamiento de trastornos cardiovasculares, patologías vasculares, neuropatías diabéticas periféricas y trastornos ateroscleróticos, tromboembólicos y tisulares.

El documento EP0409903 describe un procedimiento para la preparación de mezclas en alta concentración de EPA y DHA y/o de sus ésteres útiles para el tratamiento de hiperlipidemia y patologías relacionadas, trombosis, infarto cardíaco, agregación plaquetaria, como anticoagulantes en la prevención de aterosclerosis, para el tratamiento de infarto cerebral, de lesiones y oclusiones causadas por espasmos vasomotores, de diabetes y sus complicaciones, de inflamaciones crónicas y agudas, de síntomas autoinmunitarios, en la prevención de efectos secundarios causados por antiinflamatorios no esteroideos en el aparato digestivo y en la prevención de tumores.

El documento CN 1082909 describe composiciones a base de ésteres etílicos de EPA y DHA y otros ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega -3 junto con fosfolípidos de soja, *oenothera odorata* y ginkgetina, como agentes antitrombóticos y contra la demencia para el tratamiento por ejemplo de la demencia y el infarto de miocardio.

10 El documento US 5760081 describe un método para impedir la fibrilación inminente del ventrículo miocárdico por infusión intravenosa de una composición que contiene EPA, donde el paciente en situación de riesgo de fibrilación inminente ha sido ya a menudo el protagonista de un episodio de infarto de miocardio y donde la infusión se efectúa en 3 horas del episodio de infarto, utilizando posiblemente inyección intracardiaca. Estas son siempre situaciones de extrema urgencia y de intervención parenteral, para el tratamiento específico de la fibrilación ventricular.

15 *Clinical Drug Investigation* 15 (6), 473 se refiere a la administración de ésteres etílicos de EPA y DHA, a una dosis de 4 g al día para disminuir los triglicéridos y apolipoproteína C III total y aumentar la antitrombina III, en pacientes con síntomas anormales de lipoproteína plasmática y han experimentado un infarto de miocardio, habiendo sugerido por consiguiente que una administración de estas composiciones pueden dar como resultado una mejora en la concentración de lipoproteína y por consiguiente una disminución en los factores relativos de riesgo.

20 El documento WO 00/48592 describe el empleo de una mezcla de ésteres etílicos de EPA y DHA en cantidades mayores de 25% en peso., para evitar la muerte, en especial la "muerte súbita" en pacientes que han padecido ya un infarto de miocardio.

Marchioli *et al.* (*The Lancet*, vol. 354, 1999, págs. 447-455 y *European Hearth Journal*, vol. 22, 2001, págs. 2085-2013) describen un estudio que prueba el efecto protector de 3n-PUFA en pacientes con infarto de miocardio reciente.

Tavazzi *et al.* *The European Journal of Hearth Failure*, vol. 6, 2004 págs. 635-641 describe los fundamentos y el diseño de un estudio que investiga la administración prolongada de AGPI n-3 y rosuvastatina a pacientes que padecen HF sintomática. Los resultados del estudio no se presentan.

30 En el sector médico hay necesidad todavía de un método seguro y conveniente para la prevención de muertes, la reducción de las hospitalizaciones totales o de las hospitalizaciones por una causa cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Descripción de la invención

En un estudio clínico a gran escala se ha descubierto recientemente que los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática (HF) tratados durante más de 3,5 años con AGPI n-3 presentaban una reducción estadísticamente significativa de:

- el número de muertes por una causa cardiovascular, en especial arritmia;
- el número de hospitalizaciones por cualquier causa; y
- el número de hospitalizaciones por una causa cardiovascular, en especial el número de primeras hospitalizaciones por arritmias ventriculares.

40 Además un análisis de subgrupos predefinidos ha demostrado también que los pacientes que presentan fracción de expulsión ventricular izquierda <40% (FEVI < 40%), diabetes y/o colesterol total <200 mg/dl, preferiblemente ≤188 mg/dl, demostró una reducción estadísticamente significativa de una combinación de muertes por cualquier causa y hospitalizaciones por una causa cardiovascular.

Estos resultados son sorprendentes e inesperados, porque la técnica anterior nunca mencionó ni sugirió dichos logros específicos. De hecho, por ejemplo, en *Lancet* 1999 (354: 447-55) o en *European Heart Journal* 2000 (21; 949-952) la cantidad de episodios cardiovasculares no mortales (infarto de miocardio no mortal y embolia cerebral no mortal) se publicó que no se alteran mediante tratamiento con AGPI n-3.

El principal objetivo de la presente invención es por consiguiente AGPI n-3, ya sea solo o junto con otros agentes terapéuticos, para su utilización en el tratamiento sintomático de la HF en pacientes que presentan fracción de expulsión ventricular izquierda < 40% (FEVI < 40%), diabetes y/o colesterol total <200 mg/dl, preferiblemente ≤188 mg/dl para reducir la mortalidad o la hospitalización por una causa cardiovascular, en donde AGPI n-3 es una mezcla de ácidos grasos que tiene un contenido en EPA y DHA comprendido entre 75% y 95% en peso sobre el peso de ácidos grasos totales y dicho AGPI n-3 se administra durante más de 3,5 años a dichos pacientes.

- La expresión "AGPI n-3" (también denominada ácidos grasos ω -3 o ácidos grasos omega-3) se refiere a una familia de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, generalmente de C₁₆-C₂₄, en particular aquellos que tienen una cadena de C₂₀-C₂₂, que tienen en común un doble enlace carbono-carbono en la posición n-3, es decir el tercer enlace desde el extremo metilo del ácido graso. Ejemplos de los ácidos grasos n-3 más frecuentes hallados en la naturaleza se presentan en la tabla a continuación junto con las denominaciones asignadas.

Nombre corriente	Nombre del lípido	Nombre químico
-	16:3 (n-3)	Ácido todo-cis-7,10,13-hexadecatrienoico
Ácido α -linoleico (ALA)	18:3 (n-3)	Ácido todo-cis-9,12,15-octadecatrienoico
Ácido estearidónico (STD)	18:4 (n-3)	Ácido todo-cis-6,9,12,15-octadecatetraenoico
Ácido eicosatrienoico (ETE)	20:3 (n-3)	Ácido todo-cis-11,14,17-eicosatrienoico
Ácido eicosatetraenoico (ETA)	20:4 (n-3)	Ácido todo-cis-8,11,14,17-eicosatetraenoico
Ácido eicosatetraenoico (EPA)	20:5 (n-3)	Ácido todo-cis-5,8,11,14,17-eicosapentanoico
Ácido docosapentanoico (DPA), ácido clupanódico	22:5 (n-3)	Ácido todo-cis-7,10,13,16,19-docosapentanoico
Ácido docosahexanoico (DHA)	22:6 (n-3)	Ácido todo-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanoico
Ácido tetracosapentanoico (DHA)	24:5 (n-3)	Ácido todo-cis-9,12,15,18,21-docosapentanoico
Ácido tetracosahexanoico (ácido nisínico)	24:6 (n-3)	Ácido todo-cis-6,9,12,15,18,21-tetracosenoico

- Preferiblemente los AGPI n-3 según la invención es una mezcla de ácidos grasos que tiene un alto contenido en EPA y DHA, entre 75% y 95%, y más preferiblemente al menos 85% en peso sobre el peso total de ácidos grasos. Preferiblemente el contenido total de AGPI n-3 según la invención es una mezcla de ácidos grasos que tienen al menos 90% de AGPI n-3 en peso sobre el peso total de ácidos grasos.

- La expresión "AGPI n-3" empleada en este documento está destinada a abarcar sus correspondientes ésteres de alquilo C₁-C₃ y/o sus sales con bases farmacéuticamente aceptables tal como hidróxido sódico, lisina, arginina o aminoalcoholes tal como colina. Los ésteres etílicos son los más ampliamente utilizados y preferidos según la invención.
- 15 La composición de la invención se administra preferiblemente por vía oral, en especial en forma de cápsulas de gelatina blanda. Para uso oral, la dosis unitaria generalmente comprende 100-1.000 mg de ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega -3, preferiblemente 500-1.000 mg o 300-500 mg, siendo la dosis total habitualmente alrededor de 0,1-3,0 g al día o por días alternos, según el caso de que se trate, y preferiblemente 0,3-2,0 g al día y en particular 1,0 g al día.
- 20 Esta cantidad de producto puede administrarse en forma de varias dosis divididas a diario o preferiblemente en una sola dosis, a fin de alcanzar la concentración deseada en la sangre. Desde luego, el médico puede variar la cantidad de producto (o mezcla con otro agente terapéutico) que debe administrarse, basándose en las condiciones, edad y peso del paciente.
- Otros tipos de formulación para administración oral son también adecuados para los objetivos de la invención; por ejemplo las cápsulas duras o comprimidos, en los que se adsorben los ácidos grasos poliinsaturados sobre soportes sólidos. También es posible emplear emulsiones, granulados en excipientes dispersantes, jarabes, gotitas, etc., y otras formas de administración capaces de asegurar la absorción generalizada del fármaco, tales como soluciones o emulsiones estériles y similares, adecuadas para empleo parenteral y similares, evaluadas por el experto en la técnica, basándose en la gravedad de la patología.
- 25 Aquellas composiciones ilustradas en la European Pharmacopea 2000 (EuPh. 2000), que contienen cantidades mayores o iguales al 80 % en peso de mezclas de etilésteres de EPA y DHA y un total de ésteres etílicos de ácidos grasos poliinsaturados omega -3 mayor o igual al 90% en peso son también adecuadas para los objetivos de la presente invención.
- 30 El fármaco adecuado para su utilización según la presente invención generalmente comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente y/o un tensioactivo y/o un espesante y/o un aglutinante y/o un lubricante y/o un aromatizante y/o un colorante y/o un estabilizante y similares, que puede ser seleccionado fácilmente por el experto en la técnica.

La tabla siguiente presenta ejemplos no restrictivos de composiciones de AGPI n-3, que pueden utilizarse según la presente invención.

	COMPOSICIONES DE AGPI n-3			
	1	2	3	4
Ésteres etílicos totales de ácidos grasos poliinsaturados		1000 mg		
Éster etílico de EPA	525 mg	525 mg		>400 mg
Éster etílico de DHA	315 mg	315 mg		>340 mg
Éster etílico de EPA+ DHA			850 mg	>800 mg
Éster etílico de mega-3 total				>900 mg
D-alfa-tocoferol	4 U.I.	4 U.I.		4 U.I.
D,L-alfa-tocoferol			0,3 mg	
gelatina	246 mg	246 mg		246 mg
Succinato de gelatina			233 mg	
glicerol	118 mg	118 mg	67 mg	118 mg
óxido de hierro amarillo	1,27 mg	1,27 mg		1,27 mg
óxido de hierro rojo	2,27 mg	2,27 mg		2,27 mg
p-hidroxibenzoato de sodio			1,09 mg	
propil p-hidroxibenzoato de sodio			0,54 mg	
U.I.= Unidad Internacional.				

La relación más preferida entre EPA y DHA es aproximadamente 0,6-1,1/1,3-1,8; en particular está comprendido entre 0,9 y 1,5.

Preferiblemente el contenido de EPA (como éster etílico) está comprendido entre 40 y 51% en peso y el contenido de DHA (como éster etílico) está comprendido entre 34 y 45% en peso sobre el peso total de ácidos grasos.

Los fármacos específicos que contienen AGPI n-3 eq cumplen las especificaciones anteriores, como principio activo y que pueden utilizarse según la presente invención, ya están disponibles en el mercado.

10 La expresión "otro agente terapéutico" significa un solo agente adicional o dos o más agentes adicionales, preferiblemente de 2 a 10, en particular de 2 a 6 según las instrucciones del médico, que pueden administrarse en combinación, a saber junto con o por separado (sustancialmente a la vez o sucesivamente) con los AGPI n-3.

Ejemplos de agentes terapéuticos para dicha profilaxis o politerapia según la invención son los inhibidores de ECA, los inhibidores de EPN, los inhibidores de ECA/EPN, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I, 15 fármacos diuréticos, inótopos positivos, inhibidores de fosfodiesterasa, vasodilatadores arteriolares y venulares, beta-bloqueadores y glucósidos digitálicos o una de sus mezclas. EPN significa peptidasa de degradación del péptido natriurético auricular (PNA). Ejemplos de inhibidores de ECA son: captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, cilazapril, benazapril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril y delapril, en especial cilazapril, captopril y enalapril.

Ejemplos de inhibidores de ECA/EPN son: omapatrilat, sampatrilat y L-fenilalanina, [(2S)-2-(mercaptometil)-1-oxo-3- 20 fenilpropil]-4-(2-tiazolil) (compuesto Z13752A, producto de Zambon Company).

Ejemplos de antagonistas de receptores de angiotensina II (inhibidores de convertidores de angiotensina II) son: candesartán, valsartán y losartán.

Ejemplos de diuréticos son: hidroclorotiazida, triclormetiazida, clorotiazida, clortalidona, triamtereno, clofenamida, furosemida, torasemida, ácido etacrínico, etozolina, espironolactona y amilorida, si es el caso junto con fármacos 25 que comparten potasio, que son bien conocidos en la técnica, en especial furosemida e hidroclorotiazida.

Ejemplos de agentes dopaminérgicos son dopamina e ibopamina.

Ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa son: amrinona, milrinona, enoximona y bucladesina, en especial amrinona y enoximona.

Ejemplos de vasodilatadores arteriolares y venulares son: hidralazina y dinitrato de isosorbida.

- 5 Ejemplos de beta-bloqueadores son: visoprolol, practolol, metoprolol, bucindol, carvedilol, atenolol, bisoprolol, celiprolol y nevilolol, en especial visoprolol, carvedilol y metoprolol.

Ejemplos de agentes de glucósido digitálicos son: acetildigitoxina, acetildigoxina, digitoxina, digoxina, lanatósido C, deslanósido, metildigoxina y gitoformat, en especial digitoxina, digoxina, acetildigoxina y metildigoxina.

Ejemplos de agentes inótrópos positivos son: pimobendán y vesnarinona, en especial pimobendán.

- 10 Otro agente terapéutico que puede utilizarse según la invención es una estatina. La estatina que puede utilizarse según la presente invención es cualquier estatina conocida para uso humano. Un ejemplo no restrictivo es una estatina seleccionada del grupo consistente en simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, rovastatina y rosuvastatina, las preferidas son simvastatina y rosuvastatina.

La dosis preferida de AGPI n-3 que ha de administrarse a un paciente con HF según la invención es una dosis oral diaria de 1 g y la duración del tratamiento es mayor de 3,5 años, preferiblemente al menos 4 años.

- 15 La dosis preferida de AGPI n-3 que ha de administrarse a un paciente con HF junto con AGPI n-3 según la invención es una dosis oral diaria de 10 mg y la duración del tratamiento es mayor de 3,5 años, preferiblemente al menos 4 años.

El término "hospitalización" utilizado en esta memoria significa número de admisiones al hospital para cada paciente.

- 20 La expresión "paciente con insuficiencia cardíaca sintomática (HF)" utilizada en esta memoria significa un hombre o una mujer con pruebas clínicas de HF (insuficiencia cardíaca) de cualquier etiología clasificada según las directrices de la European Society of Cardiology como clase II-IV de la NYHA (Clasificación de la New York Heart Association).

- 25 En fisiología cardiovascular, la fracción de expulsión es la fracción de sangre bombeada fuera de un ventrículo en cada latido del corazón. La expresión fracción de expulsión se aplica tanto al ventrículo derecho como al izquierdo. Sin un calificador, la expresión fracción de expulsión hace referencia específicamente a la del ventrículo izquierdo, por consiguiente es sinónimo de fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI).

Las personas sanas suelen tener fracciones de expulsión mayores de 55%. El daño al músculo del corazón, tal como el experimentado durante el infarto de miocardio o en cardiomiopatía, disminuye la capacidad del corazón para expulsar la sangre y por consiguiente reduce la fracción de expulsión.

Descripción de los dibujos

- 30 La figura 1 se refiere a las características de la prueba y a la disposición de los pacientes.

La figura 2a se refiere a las curvas de Kaplan-Meier durante el tiempo para la muerte por cualquier causa.

La figura 2b se refiere a las curvas de Kaplan-Meier durante el tiempo para la muerte por cualquier causa o la hospitalización por causas cardiovasculares.

Los ejemplos siguientes ilustran con más detalle la invención sin limitarla en modo alguno.

- 35 Ejemplos

Ejemplo 1

Estudio clínico para evaluar la eficacia de un tratamiento con AGPI n-3

- 40 Los pacientes elegibles fueron hombres y mujeres de 18 años de edad o mayores con pruebas clínicas de HF (insuficiencia cardíaca) de cualquier etiología clasificada según las directrices de la European Society of Cardiology como clase II-IV de la NYHA (Clasificación de la New York Heart Association) siempre y cuando hubieran tenido su FEVI (fracción de expulsión ventricular izquierda o función ventricular izquierda) medida en los 3 meses antes de la inscripción. En el caso de una FEVI > 40%, el paciente tendría que haber sido admitido al menos una vez en el hospital por HF el año anterior para cumplir los criterios de inclusión.

Todos los pacientes dieron autorización implícita por escrito antes de inscribirse.

- 45 Se creó un Panel de Control de Datos y Seguridad independiente para supervisar la seguridad de los pacientes inscritos en la prueba y para hacer el seguimiento de la evolución de la prueba. Un estadístico independiente tenía acceso a todos los datos de este panel. Se controló la eficacia desde el punto de vista de la mortalidad por todas las causas empleando principios de suspensión predefinidos.

Los pacientes se asignaron al azar, en un estudio con doble anonimato, para recibir una cápsula al día de 1 g de AGPI n-3 (850-882 mg de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico en forma de ésteres etílicos en la proporción media de 1-1,2) o el correspondiente placebo. A pacientes sin indicaciones o contraindicaciones específicas a las estatinas se les asignó al azar también, al mismo tiempo, 10 mg/día de rosuvastatina por vía oral o el correspondiente placebo (véase la figura 1).

Los pacientes se trataron con AGPI n-3 durante más de 3,5 años, con una mediana de 3,9 años.

Todos los tratamientos de eficacia probada para HF crónica (p. ej., inhibidores de ECA, beta-bloqueadores; diuréticos, digitálicos, espironolactona) se recomendaron positivamente.

- 10 La base teórica y el diseño del estudio clínico anteriormente descrito se ha presentado también en "*The European Journal of Heart Failure* 6 (2004) 635-641". Los resultados obtenidos al final del estudio se presentan en esta memoria descriptiva en las siguientes tablas y dibujos.

Criterios de valoración del estudio y análisis de subgrupos predefinidos

- 15 El estudio se diseñó con dos criterios de valoración principales: tiempo hasta la muerte y tiempo hasta la muerte u hospitalización cardiovascular. Los criterios de valoración secundarios comprendían la mortalidad cardiovascular; la mortalidad cardiovascular u hospitalización por HF; la mortalidad cardiovascular u hospitalización por cualquier causa; muerte súbita cardíaca; hospitalización por cualquier causa; hospitalización por causas cardiovasculares; hospitalización por HF; IM (infarto de miocardio); embolia cerebral.

Todos los episodios registrados en el estudio fueron adjudicados de forma anónima por una comisión especial basándose en definiciones y procedimientos previamente acordados.

- 20 El efecto de los fármacos en estudio sobre los criterios de valoración combinados de la mortalidad por cualquier causa o la admisión en el hospital por causas cardiovasculares fue evaluado en subgrupos de pacientes definidos según la edad (por encima en comparación con por debajo del valor de la mediana); fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI% > 40% en comparación con < 40%); etiología de su HF (isquémica en comparación con no isquémica); capacidad funcional (clase II en comparación con III-IV de NYHA) (véase también *Eur Heart J.*, 2001, 22:1527-60); presencia de diabetes (sí frente a no); y concentraciones iniciales de colesterol total (por encima en comparación con por debajo del valor de la mediana).

Tamaño de la muestra y aspectos estadísticos

- 30 Se llevaron a cabo análisis estadísticos a un nivel de significación total de 0,05, ajustado para los dos criterios de valoración principales, donde el primero (tiempo hasta la muerte) se probó a un nivel de significación bilateral de 0,045 y el segundo (tiempo hasta la muerte o hospitalización cardiovascular) a un nivel de significación de 0,01. Dada la correlación entre los dos criterios de valoración principales, se mantuvo el gasto neto de alfa.

- 35 Se hicieron comparaciones de los principales criterios de valoración entre grupos de tratamiento mediante una prueba del orden logarítmico. Para estimar la magnitud del efecto del tratamiento se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox que ajusta las variables que se encontró que estaban desequilibradas entre grupos distribuidos al azar (valor $p < 0,1$). Se calcularon intervalos de confianza (IC) de 95,5% y 99% para el primer y segundo criterios de valoración principales, respectivamente. Para estimar la magnitud del efecto sobre los criterios de valoración secundarios (análisis ajustado) y sobre el principal criterio de valoración mixto en los subgrupos previamente especificados, se calcularon relaciones de riesgo (HR) con 95% (IC) utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Todos los análisis se realizaron con la intención de tratar a la población con la excepción de un análisis por protocolo en los dos criterios de valoración principales que se llevó a cabo en 4994 pacientes sin violaciones del protocolo principal que habían aceptado tratamientos experimentales mucho más del 80% del tiempo de observación.

- 45 Las diferencias entre grupos distribuidos al azar en características de lípidos a través del estudio (al inicio, 1 y 3 años) se examinaron por análisis de la varianza con mediciones repetidas. Siempre que los parámetros de laboratorio no cumplieran los supuestos de normalidad se aplicaba una transformación logarítmica.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa informático SAS, versión 8-2.

Resultados

Un total de 6.975 pacientes experimentaron aleatorización, a 3.494 se les asignó para recibir AGPI n-3 y 3.481 para recibir placebo (figura 1).

- 50 Las características iniciales, como por ejemplo detalles del tratamiento médico de fondo, se dan en la tabla 1. La edad media de los pacientes era de 67 años y el 42% de ellos tenían más de 70 años. Las mujeres representaban el 22% de la población total. En la admisión al estudio, el 94%, 65% y 39% de los pacientes habían sido tratados, respectivamente, con bloqueadores del sistema renina-angiotensina, beta-bloqueadores y espironolactona.

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES		
Características de los pacientes	n-3PUFA (n.3494)	Placebo (n.3481)
Edad (años), media $\pm$ D.T.	67 $\pm$ 11	67 $\pm$ 11
Edad >70 años, n. (%)	1.465 (41,9)	1.482 (42,6)
Mujeres, n. (%)	777 (22,2)	739 (21,2)
Factores de riesgo de cardiopatía	27 $\pm$ 5	27 $\pm$ 5
IMC (kg/m ²), media $\pm$ D.T.		
PAS (mm Hg), media $\pm$ D.T.	126 $\pm$ 18	126 $\pm$ 18
PAD (mm Hg), media $\pm$ D.T.	77 $\pm$ 10	77 $\pm$ 10
Frecuencia cardiaca (ppm), media $\pm$ D.T.	72 $\pm$ 13	73 $\pm$ 14
clase de la NYHA, n. (%)		
II	2.226 (63,7)	2.199 (63,2)
III	1.178 (33,7)	1.187 (34,1)
IV	90 (2,6)	95 (2,7)
FEVI (%), media $\pm$ D.T.	33,0 $\pm$ 8,5	33,2 $\pm$ 8,5
FEVI >40%, n. (%)	333 (9,5)	320 (9,2)
Anamnesis		
Hospitalización por HF en el año anterior, n. (%)	1.746 (50,0)	1.638 (47,1)
IMA previo, n. (%)	1.461 (41,8)	1.448 (41,6)
Embolia cerebral previa, n. (%)	168 (4,8)	178 (5,1)
Diabetes mellitus, n. (%)	992 (28,4)	982 (28,2)
IBAC, n. (%)	614 (17,6)	657 (18,9)
ICP, n. (%)	425 (12,2)	441 (12,7)
DCI, n. (%)	248 (7,1)	249 (7,2)
Marcapasos, n. (%)	471 (13,5)	421 (12,1)
Anamnesis de fibrilación auricular, n. (%)	682 (19,5)	643 (18,5)
Vasculopatía periférica, n. (%)	292 (8,4)	318 (9,1)
EPOC, n. (%)	740 (21,2)	793 (22,8)
Neoplasia, n. (%)	125 (3,6)	131 (3,8)
Causa de insuficiencia cardiaca		
Etiología n. (%)		
Isquémica	1.717 (49,1)	1.750 (50,3)
Dilatativa	1053 (30,1)	972 (27,9)
Hipertensora	493 (14,1)	543 (15,6)
Otras	107 (3,1)	89 (2,6)
No detectable/Desconocida	124 (3,6)	27 (3,6)

CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES		
Características de los pacientes	n-3PUFA (n.3494)	Placebo (n.3481)
Examen físico		
Estertores pulmonares, n. (%)	887 (25,4)	882 (25,3)
Tercer tono cardíaco, n. (%)	897 (25,7)	840 (24,1)
Insuficiencia mitral, n. (%)	2.222 (63,6)	2.189 (62,9)
Estenosis de la aorta, n. (%)	82 (2,4)	61 (1,8)
Resultados del ECG		
QRS >120 ms, n. (%), disponibles para 6899 pacientes	1.171 (33,9)	1.185 (34,4)
Fibrilación auricular, n. (%)	573 (16,4)	567 (16,3)
Ondas Q patológicas, n. (%)	797 (22,8)	807 (23,2)
Hipertrofia ventricular izquierda, n. (%)	660 (18,9)	678 (19,5)
Tratamiento médico		
Inhibidores de ECA/AR Bs, n. (%)	3.268 (93,5)	3.252 (93,4)
Beta-bloqueadores, n. (%)	2.275 (65,1)	2.247 (64,6)
Espironolactona, n. (%)	1.347 (38,6)	1.393 (40,0)
Diuréticos, n. (%)	3.127 (89,5)	3.133 (90,0)
Digitálicos, n. (%)	1.296 (37,1)	1.292 (37,1)
Anticoagulantes orales, n. (%)	1.027 (29,4)	982 (28,2)
Aspirina, n. (%)	1.673 (47,9)	1.685 (48,4)
Otros agentes antiplaquetarios, n. (%)	345 (9,9)	371 (10,7)
Nitratos, n. (%)	1.236 (35,4)	1.236 (35,5)
Bloqueadores del canal de calcio, n. (%)	343 (9,8)	366 (10,5)
Amiodarona, n. (%)	668 (19,1)	690 (19,8)
Estatina (abierto), n. (%)	778 (22,3)	801 (23,0)

IMC = índice de masa corporal; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; NYHA= New York Heart Association; FEVI = fracción de expulsión ventricular izquierda; HF = insuficiencia cardíaca; IMA= infarto de miocardio agudo; IBAC = injerto de bypass en arteria coronaria; ICP = intervención coronaria percutánea; DCI = desfibrilador cardioversor implantable; VPP = vasculopatía periférica; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; BRA = bloqueadores del receptor de angiotensina.

Los principales resultados del estudio se presentan en las figuras 2a y 2b para los dos criterios de valoración principales. En ambos casos, las curvas de Kaplan-Maier comenzaban a divergir después de aproximadamente 2 años después de empezar el tratamiento: 955 pacientes (27,3%) en el grupo AGPI n-3 y 1.014 (29,1%) en el grupo de placebo murieron por cualquier causa (HR 0,91, 95,5% IC [0,83-0,99], p=0,041); el criterio de valoración principal de muerte por cualquier causa o admisión en el hospital por causas cardiovasculares ocurridas en 1981 (56,7%) y 2.053 (59,0%) pacientes en los grupos AGPI n-3 y de placebo, respectivamente (HR 0,92, IC 99% [0,85-0,99], p=0,009).

Los criterios de valoración secundarios se presentan en la tabla 2.

Tabla 2

CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS					
	AGPI n-3 (n.3494) n. (%)	Placebo (n.3481) n. (%)	HR	95%IC*	Valor p ajustado
Pacientes que murieron de una causa cardiovascular	712 (20,4)	765 (22,0)	0,90	0,81- 0,99	0,045
Pacientes que murieron de muerte súbita cardíaca	307 (8,8)	325 (9,3)	0,93	0,79- 1,08	0,333
Pacientes hospitalizados	1986 (56,8)	2028 (58,3)	0,94	0,88- 1,00	0,049
Pacientes hospitalizados por una causa cardiovascular	1635 (46,8)	1687 (48,5)	0,93	0,87- 0,99	0,026
Paciente hospitalizado por HF	978 (28,0)	995 (28,6)	0,94	0,86- 1,02	0,147
Pacientes que murieron de una causa cardiovascular u hospitalizados por cualquier motivo	2157 (61,7)	2202 (63,3)	0,94	0,89- 0,99	0,043
Pacientes con IM	107 (3,1)	129 (3,7)	0,82	0,63- 1,06	0,121
Pacientes con embolia cerebral	122 (3,5)	103 (3,0)	1,16	0,89- 1,51	0,271
Isquémicos	97 (2,8)	79 (2,3)			
Hemorrágicos	13 (0,4)	10 (0,3)			
Desconocidos	12 (0,3)	14 (0,4)			
HF = insuficiencia cardíaca; IM=infarto de miocardio;					
*El IC de 95% se calculó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado para: hospitalización por HF en el año anterior, antes del marcapasos, y estenosis aórtica.					

Las cantidades de los episodios con criterio de valoración en el grupo de AGPI n-3 fueron menores que en el grupo de placebo, la embolia cerebral la única excepción. Las proporciones de pacientes que experimentan (a) muerte por una causa cardiovascular (p=0,045); (b) primera admisión en el hospital por cualquier causa (p=0,049) o causa cardiovascular (p=0,026) después de la aleatorización y (c) el criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por cualquier causa (p=0,043) fueron significativamente menores en el grupo AGPI n-3. La muerte súbita cardíaca ocurrida en 307 (8,8%) de los pacientes asignados a AGPI n-3 y 325 (9,3%) pacientes en el grupo placebo (HR 0,93, IC 95% [0,79-1,08], p=0,333). El número de pacientes que presentaron un primer IM después de la aleatorización fue 107 en el grupo con AGPI n-3 y 129 en el grupo con placebo (p=0,121); la embolia cerebral ocurrida en 122 pacientes asignados a AGPI n-3 y en 103 en el grupo con placebo (p=0,271). La primera hospitalización por HF ocurrió en 978 pacientes (28,0%) y 995 (28,6%) en los grupos AGPI n-3 y con placebo, respectivamente (HR 0,94, IC 95,5% [0,86-1,02], p=0,147).

La primera admisión en el hospital por arritmias ventriculares ocurrió en 97/3494 (2,8%) pacientes en el grupo con AGPI n-3 en comparación con 132/13481 (3,8%) pacientes en el grupo con placebo (HR 0,72, IC 95,5% [0,55-0,93], p=0,013).

Las causas de muerte se presentan en la tabla 3.

Tabla 3

CAUSAS DE MUERTE		
	AGPI n-3 (n.3494) n. (%)	Placebo (n.3481) n. (%)
IMA	20 (0,6)	25 (0,7)
Empeoramiento de la HF	319 (9,1)	332(9,5)
Supuesta arritmia	274 (7,8)	304 (8,7)
Embolia cerebral	50 (1,4)	44 (1,3)
Otras causas cardiovasculares	49 (1,4)	60 (1,7)
Neoplasia	107 (3,1)	112 (3,2)
Otras causas no cardiovasculares	97 (2,8)	102 (2,9)
Desconocidas	39 (1,1)	35 (1,0)

- 5 El empeoramiento de la HF representado por la mayoría de las muertes, seguido de supuesta muerte arrítmica (definida como muerte arrítmica documentada, o supuesta, muerte arrítmica o muerte súbita cuando no pudo encontrarse una causa definitiva). Supuestas muertes arrítmicas ocurrieron en 274 (7,8%) pacientes en el grupo con AGPI n-3 y 304 (8,7%) en el grupo con placebo (HR 0,88, IC 95% [0,75-1,04], p=0,141). La muerte por empeoramiento de la HF ocurrió en 319 pacientes (9,1%) y 332 (9,5%) en los grupos con AGPI n-3 y con placebo, respectivamente (HR 0,94, IC 95% [0,79-1,07], p=0,275). Los números de muertes por causas no cardiovasculares y de cáncer fueron similares en los dos grupos de tratamiento.
- 10 El riesgo de muerte por cualquier causa o la admisión en el hospital por causas cardiovasculares estaba afectado por AGPI n-3 en todos los subgrupos predefinidos de manera similar, sin pruebas de heterogeneidad del efecto del tratamiento (véase la tabla 4).

Tabla 4

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS PREDEFINIDOS: CRITERIO DE VALORACIÓN MIXTO DE TODAS LAS CAUSAS DE MUERTE U HOSPITALIZACIONES POR CAUSAS CARDIOVASCULARES				
	Episodios de AGPI n-3/ Pacientes (%)	Episodios de placebo/ Pacientes (%)	HR	95%IC*
Edad < 69 años (mediana)	856/1740 (49,2)	906/1729 (52,4)	0,92	0,84-1,01
Edad > 69 años (mediana)	1125/1754 (64,1)	1147/1752 (65,5)	0,96	0,88-1,04
FEVI < 40%	1788/3161 (56,6)	1871/3161 (59,2)	0,94	0,88-0,99
FEVI >40%	193/333 (58,0)	182/320 (56,9)	1,02	0,83-1,25
Etiología isquémica	1079/1717 (62,8)	1137/1750 (65,0)	0,95	0,87-1,03
Etiología no isquémica	902/1777 (50,8)	916/1731 (52,9)	0,94	0,86-1,03
NYHA II	1130/2226 (50,8)	1170/2199 (53,2)	0,93	0,86-1,01
NYHA III-IV	851/1268 (67,1)	883/1282 (68,9)	0,96	0,87-1,05
Diabetes	623/992 (62,8)	660/982 (67,2)	0,89	0,80-0,99
Sin diabetes	1358/2502 (54,3)	1393/2499 (55,7)	0,96	0,89-1,04
Colesterol total [#] <188 mg/dl	1033/1748 (59,1)	1080/1719(62,8)	0,91	0,84-0,99
Colesterol [#] total >188 mg/dl	929/1719 (54,0)	957/1732 (55,3)	0,96	0,88-1,05
* El IC del 95% se calculó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox; # Los datos de colesterol total estaban disponibles para 6.918 pacientes; Ninguna interacción significativa se presentó para ningún análisis del subgrupo. Los tratamientos del estudio no modificaron significativamente la presión arterial ni la frecuencia cardíaca.				

Como era de esperar, las concentraciones de triglicéridos en el plasma descendieron ligeramente desde un valor inicial de la mediana de 126 mg/dl hasta 120 mg/dl, y 119 mg/dl después de 1 e 3 años, respectivamente, en pacientes asignados al tratamiento con AGPI n-3, pero no cambiaron en el grupo con placebo (tratamiento con tiempo de interacción: $p < 0,0001$). No se observaron diferencias en colesterol total, HDL- o LDL- entre pacientes asignados a grupos con AGPI n-3 o con placebo.

Resumiendo, los pacientes inscritos fueron 6.975, 3.494 asignados a AGPI n-3 y 3.481 a placebo. La edad media era de 67 años, la etiología era isquémica isquémico en el 50%. Los pacientes que murieron de cualquier causa fueron 955 (27%) y 1.014 (29%) en el grupo con AGPI n-3 y con placebo respectivamente (relación de riesgo 0,91, 95,5% de intervalo de confianza [0,83-0,99], $p = 0,041$). El criterio de valoración principal de muerte o de hospitalización CV fue experimentado por 1.981 (57%) pacientes en el grupo con AGPI n-3 y 2.053 (59%) en el grupo con placebo (relación de riesgo 0,92, 99% de intervalo de confianza [0,85-0,99], $p = 0,009$). Con respecto a los criterios de valoración secundarios, AGPI n-3 reducen la tasa de muerte CV ($p = 0,045$), hospitalizaciones las totales ($p = 0,049$) y la hospitalización por causas CV ($p = 0,026$), así como el criterio de valoración combinado de muerte CV o de hospitalización total ($p = 0,043$). La seguridad del fármaco fue excelente.

Los resultados obtenidos demuestran que la administración prolongada de 1 g/día de AGPI n-3 fue eficaz en la reducción tanto de la mortalidad por cualquier causa y de las hospitalizaciones por causas cardiovasculares en la gran población de pacientes incluidos en el estudio. La importancia de esta ventaja debe apreciarse teniendo en cuenta que: a) se obtuvo en una población ya intensivamente tratada con tratamientos recomendados; b) fue congruente en todos los subgrupos predefinidos, y c) estuvo además apoyada por los resultados del análisis para el protocolo que son compatibles con una mayor ventaja en pacientes con observancia terapéutica completa. No se observaron efectos secundarios en la frágil población de pacientes sintomáticos con HF en los que nunca se habían probado los AGPI n-3, lo que confirma la seguridad del fármaco.

Como se muestra en la figura 2a y en la tabla 3, fuera de la reducción absoluta de riesgo en mortalidad total (1,8%), la mayor proporción (50%) se atribuyó a la supuesta muerte arrítmica. Además, el 47% en la reducción absoluta de riesgo en la primera hospitalización cardiovascular fue debida a una reducción de hospitalizaciones por arritmias ventriculares.

Este tratamiento proporcionó una ventaja beneficiosa en cuanto a la disminución de mortalidad y hospitalización cardiovascular en el máximo de la permitida por los tratamientos farmacológicos ya recomendados. Esto corresponde a una reducción de 1 episodio de muerte cada 56 pacientes tratados con AGPI n-3 durante casi 4 años.

REIVINDICACIONES

1. AGPI n-3 para su empleo en el tratamiento sintomático de HF en pacientes con fracción de expulsión ventricular izquierda <40% (FEVI < 40%), diabetes y/o colesterol total < 200 mg/dl, preferiblemente ≤ 188 mg/dl para reducir la mortalidad o la hospitalización por una causa cardiovascular, en donde AGPI n-3 es una mezcla de ácidos grasos que tiene un contenido en EPA y DHA comprendido entre 75% y 95% en peso sobre el peso total de ácidos grasos y dicho AGPI n-3 se administra durante más de 3,5 años a dichos pacientes.
2. AGPI n-3 para la utilización según la reivindicación 1, en donde los AGPI n-3 es una mezcla de ácidos grasos con un contenido en EPA y DHA de al menos 85% en peso sobre el peso total de ácidos grasos y el contenido total de AGPI n-3 es al menos del 90% en peso sobre el peso total de ácidos grasos .
3. AGPI n-3 para la utilización según la reivindicación 1, en donde los AGPI n-3 es una mezcla de ésteres etílicos de EPA y DHA en una proporción comprendida entre 0,9 y 1,5 y el contenido de éster etílico de EPA está comprendido entre 40 y 51% y el contenido de éster etílico de DHA está comprendido entre 34 y 45% en peso sobre el peso total de ácidos grasos.
4. AGPI n-3 para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dosis de AGPI n-3 que debe administrarse a un paciente con HF sintomática es una dosis diaria de 1 g por vía oral .
5. AGPI n-3 para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o más agentes adicionales para la administración en combinación, a saber junto con o por separado, sustancialmente a la vez o sucesivamente con los AGPI n-3.
6. AGPI n-3 para la utilización según la reivindicación 5, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo consistente en: inhibidores de ECA, inhibidores de EPN, inhibidores de ECA/EPN, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I, diuréticos, fármacos inótrópos positivos, inhibidores de la fosfodiesterasa, vasodilatadores arteriolares y venulares, beta-bloqueadores y glucósidos digitálicos, o una de sus mezclas.
7. AGPI n-3 para la utilización según la reivindicación 6, en donde el agente terapéutico es una estatina.
8. AGPI n-3 para la utilización según la reivindicación 7, en donde la estatina se selecciona del grupo consistente en: simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, rovastatina y rosuvastatina.

Figura 1

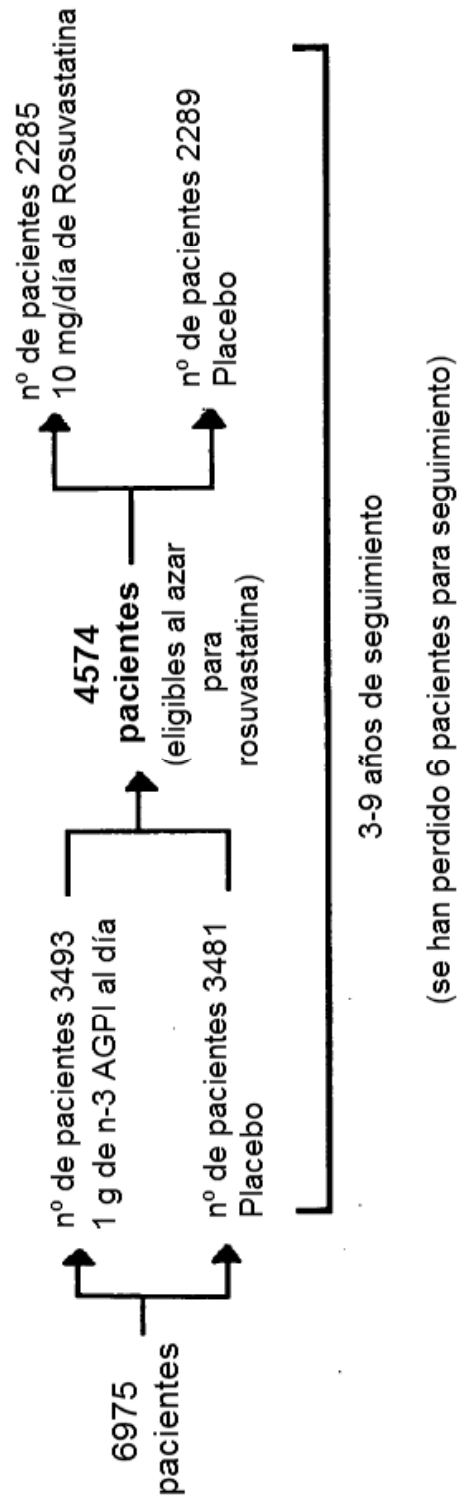


Figura 2a

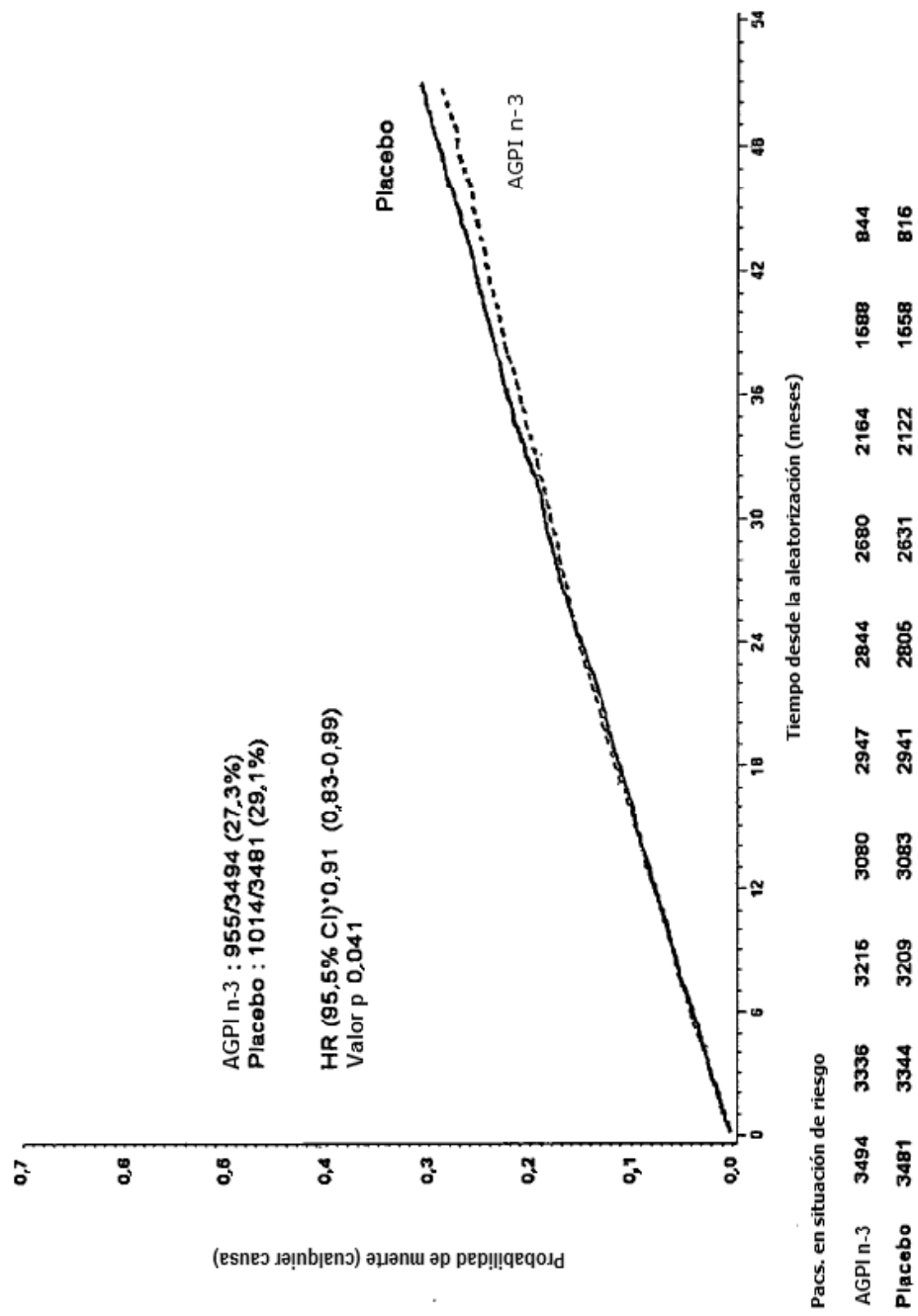


Figura 2b

