

Ensayos clínicos presentados en la 75.^a Sesión Científica Anual de la American Heart Association (Chicago, 17-20 de noviembre de 2002)

Fernando Alfonso^a, Javier Bermejo^a y Xavier Bosch^b

^aEditores Asociados y ^bEditor Jefe de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En el 75.º Congreso de la American Heart Association se presentaron, dentro de sesiones especiales diferenciadas (*late breaking clinical trials*), los resultados de algunos ensayos clínicos seleccionados por su especial trascendencia. En su mayoría^{1,2} estos estudios todavía no han sido publicados y consecuentemente los resultados expuestos deben ser considerados como preliminares. A continuación resumimos los antecedentes, objetivos, metodología y resultados encontrados en estos estudios.

REVASC

(Efficacy and Safety of Gene Therapy in Patients with Advanced Coronary Heart Disease and No Options for Revascularization)

Presentado por Duncan J. Stewart, MD. Toronto. Canadá.

Antecedentes: Aunque los estudios iniciales sobre la terapia génica para estimular la angiogénesis en pacientes con cardiopatía isquémica parecían prometedores, estudios posteriores más amplios han sido incapaces de demostrar beneficio clínico. El estudio REVASC es el primer gran estudio aleatorizado dirigido a analizar esta hipótesis en pacientes con enfermedad coronaria, utilizando una inyección intramiocárdica de factores de crecimiento angiogénico dirigidos a estimular la formación de vasos colaterales.

Métodos: El estudio REVASC es un diseño en fase 2, multicéntrico y aleatorizado que valora la seguridad y eficacia del AdvVEGF121 (un adenovirus sin capacidad de replicación portador de la isoforma del residuo-121 del factor de crecimiento endotelial [VEG-121]) en pacientes con enfermedad coronaria severamente sintomática no candidatos para revascularización convencional. El tratamiento se administraba mediante cirugía mínimamente invasiva y en el grupo control los pacientes recibían tratamiento médico máximo. Los pacientes fueron incluidos desde 20 hospitales norteamericanos y todos ellos seguían con angina

a pesar del tratamiento médico máximo y no eran candidatos a *bypass* coronario ni angioplastia. Se realizó una estratificación de acuerdo con el número de cirugías coronarias previas. En el grupo de tratamiento (32 pacientes) se administró AdvVEGF121 (4 × 10¹⁰ partículas en 30 × 10 µl) en inyecciones intramiocárdicas directas (30 inyecciones) a través de la pared libre del ventrículo izquierdo tras una minitoracotomía. En el brazo control (35 pacientes) se optimizaba el tratamiento médico (nitroglicerina, demás medicación antianginosa inhibidores plaquetarios).

El objetivo principal del análisis fue el tiempo de ejercicio, durante una ergometría convencional (protocolo ACIP), hasta alcanzar unos criterios electrocardiográficos predefinidos (depresión ST de 1 mm) analizado de forma centralizada en un centro independiente. Se diseñó de antemano un análisis modificado de intención de tratar que permitía excluir las violaciones graves del protocolo (finalmente se analizó a 27 pacientes en el brazo tratado y a 29 en el grupo control).

Resultados: El objetivo principal (tiempo de ejercicio hasta descenso de 1 mm del ST) mejoró significativamente en los pacientes aleatorizados a tratamiento con AdvVEGF121 a las 26 semanas de tratamiento ($p = 0,024$), aunque los resultados no fueron evidentes a las 12 semanas ($p = 0,35$). Todos los demás parámetros evaluados, que representaban objetivos secundarios del estudio, también mejoraron: tiempo a la aparición de angina en la semana 12 ($p = 0,006$) y en la semana 26 ($p = 0,002$), y duración total del ejercicio en la semana 12 ($p = 0,011$) y en la semana 26 ($p = 0,014$). El número de pacientes que mejoraron su clase funcional (al menos un grado de la clasificación de la Sociedad Canadiense) fue mayor tras AdvVEGF121, en la sexta semana (48 frente a 10%), en la decimosegunda semana (82 frente a 14%) y en la vigésimo sexta semana (85 frente a 24%). Además, esta mejoría funcional del grupo tratado con AdvVEGF121 también se constató en los 5 dominios funcionales del cuestionario de angina de Seattle. No hubo diferencias en el número de acontecimientos adversos graves en ambos grupos (10 en el grupo AdvVEGF121 y 11 en

el grupo control). En 4 pacientes se atribuyó estas complicaciones a la minitoracotomía-inyección de AdvVEGF121. Adicionalmente, se documentaron acontecimientos adversos mayores en 3 pacientes tratados y 9 del grupo control. Fallecieron 3 pacientes, dos en el grupo AdvVEGF121 debido a complicaciones postoperatorias, y uno en el grupo control tras un infarto de miocardio. Un paciente en el grupo AdvVEGF121 presentó una recurrencia de un cáncer vesical preexistente. En el grupo control, 3 pacientes finalmente recibieron tratamiento con trasplante cardíaco, cirugía coronaria o angioplastia coronaria. Los cultivos para adenovirus fueron negativos en todos los casos y no se detectaron cambios en los valores plasmáticos de AdvVEGF121.

Conclusiones: El estudio REVASC ha sido el primero en validar la indicación de la terapia con VEGF como método para estimular la angiogénesis. Este tratamiento mejora de forma significativa la capacidad funcional y la sintomatología de los pacientes con enfermedad coronaria no susceptible de revascularización. El tratamiento con AdvVEGF121 es seguro y sus efectos son duraderos, aunque la cirugía que se precisa para su aplicación entraña un cierto riesgo. Por este motivo, el siguiente paso consistirá en la realización de un estudio aleatorizado más amplio en el que el tratamiento se administre percutáneamente, por medio de catéteres.

ASSENT III PLUS

(Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic Regimens III Plus)

Presentado por Lars Wallentin, MD. Uppsala. Suecia.

Antecedentes: Estudio que evalúa el tratamiento con enoxaparina frente a heparina convencional asociada a trombolíticos administrados de forma “prehospitalaria” en ambulancias especializadas. Se estudió también la ganancia de tiempo y los resultados en comparación con pautas hospitalarias. En el estudio ASSENT III original (4.038 pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST de menos de 6 h de duración) el tratamiento con tenecteplasa más enoxaparina o abciximab redujo el número de complicaciones isquémicas respecto al régimen de tenecteplasa y heparina no fraccionada. Como la combinación de tenecteplasa con abciximab aumentaba el riesgo de hemorragia grave, se sugirió que la combinación de tenecteplasa y enoxaparina podría ser más favorable.

Métodos: Entre julio de 2000 y julio de 2002, 1.639 pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST –de menos de 6 horas de duración– fueron incluidos en 88 centros (11 países) europeos y nor-

teamericanos en el estudio ASSENT III Plus. El diseño fue abierto, de grupos paralelos y con asignación aleatoria a dos regímenes: 1) dosis completa de tenecteplasa más enoxaparina (bolo de 30 mg seguidos de 1 mg/kg s.c./12 h hasta el alta o 7 días), y 2) dosis completa de tenecteplasa con heparina no fraccionada ajustada (bolo i.v. 60 U/kg seguido de infusión 12 UI/kg/h [APTT entre 50 y 70 s]). A diferencia del ASSENT III original, en el ASSENT III Plus el grado de Killip no pudo ser valorado en las ambulancias.

Resultados: Se observó un retraso de una hora entre el inicio de los síntomas y la llamada a la ambulancia, de 15 min hasta la llegada de la ambulancia y de 30-40 min hasta el inicio del tratamiento con tenecteplasa. En comparación con el ASSENT III original, en el ASSENT III Plus se logró ahorrar 45 min (inicio del dolor a tratamiento trombolítico) debido a la estrategia prehospitalaria. En el ASSENT III Plus, más del 50% de los pacientes recibió tratamiento en menos de 2 h frente a sólo el 30% de los pacientes incluidos en el estudio ASSENT III original.

Se demostró una reducción no significativa del riesgo absoluto del 3% en el objetivo principal de eficacia (muerte, reinfarto o isquemia refractaria en los primeros 28 días) a favor de la enoxaparina respecto a la heparina no fraccionada (14,2% [IC del 95%, 11,8-16,6] frente a 17,4% [IC del 95%, 14,8-20,0; p = 0,08], respectivamente), así como en el objetivo principal combinado de eficacia y seguridad –que incluía también la incidencia de hemorragia intracraneal o hemorragia grave– (18,3% [IC del 95%, 15,6-20,9] frente a 20,3% [IC del 95%, 17,5-23,1; p = 0,29], respectivamente) a favor de la enoxaparina. Existió una tendencia a una mayor mortalidad a los 30 días en el grupo de enoxaparina (7,2% [IC del 95%, 5,4-8,9] frente a 5,4% [IC del 95%, 3,9-7,0]; p = 0,15). Aunque el grupo tratado con enoxaparina presentó un menor riesgo de reinfarto (3,5% [IC del 95%, 2,2-4,8] frente a 5,8% [IC del 95%, 4,2-7,4]; p = 0,028) y de isquemia refractaria (4,4% [IC del 95%, 3,0-5,8] frente a 6,4% [IC del 95%, 4,7-8,1]; p = 0,06), también se asoció a mayor riesgo de accidente cerebrovascular (2,9% [IC del 95%, 1,7-4,0] frente a 1,34% [IC del 95%, 0,5-2,1]; p = 0,026) y hemorragia intracraneal (2,2% [IC del 95%, 1,2-3,2] frente a 0,97% [IC del 95%, 0,3-1,6]; p = 0,047). El análisis por subgrupos reveló que el exceso en hemorragia intracraneal del grupo enoxaparina se observaba únicamente en pacientes mayores de 75 años (lo que explica la tendencia a una mayor mortalidad), y demostró una interacción significativa entre la enoxaparina y el riesgo de hemorragia en los ancianos (p = 0,04). Otros subgrupos con mayor riesgo de hemorragia incluyeron a las mujeres, los hipertensos y los pacientes con menor peso.

Conclusiones: La trombólisis prehospitalaria permite reducir el tiempo al inicio del tratamiento en 45 min. El uso prehospitalario de TNK-tPA y heparina

no fraccionada tiene una seguridad y eficacia comparables a su empleo hospitalario. Puesto que los efectos positivos de la enoxaparina asociada a trombolíticos sobre los problemas isquémicos aún implican un mayor riesgo de hemorragia, se necesita de estudios adicionales para evaluar la dosis correcta de enoxaparina en este contexto (fundamentalmente en pacientes > 75 años). Por este motivo, ya se ha comenzado el estudio ExTRACT-TIMI 25 con el objetivo de conocer la dosis más adecuada de enoxaparina cuando se utiliza juntamente con el tratamiento fibrinolítico.

CARDINAL

(Complement And ReDuction of Infarct size after Angioplasty or Lytics)

Presentado por Christopher B. Granger, MD. Durhan, Carolina del Norte. EE.UU.

Antecedentes: A pesar de una reperfusión coronaria óptima mediante trombólisis o intervención coronaria percutánea (ICP), siguen existiendo complicaciones graves en la fase aguda del infarto. La activación del complemento por diferentes procesos inflamatorios podría condicionar el daño celular secundario a la isquemia o reperfusión. Sin embargo, todavía no existen estudios que hayan logrado demostrar efectos beneficiosos tras el empleo de estrategias dirigidas a conseguir una protección miocárdica a nivel celular. El pexelizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal frente al complemento C5 que previene la activación de la cascada del complemento.

Métodos: El estudio CARDINAL analizó la efectividad del pexelizumab para reducir el tamaño del infarto en pacientes tratados con *a)* trombolíticos (COMPLY: Complement inhibition in myocardial infarction treated with thrombolytics; n = 920) o *b)* con ICP primaria (COMMA: Complement inhibition in myocardial infarction treated with PTCA; n = 814). Ambos subestudios aleatorizaron a pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de menos de 6 h de evolución a tres estrategias diferentes: *1)* bolo de pexelizumab 2,0 mg/kg; *2)* bolo similar seguido de una infusión de pexelizumab 0,05 mg/kg/h durante 20 h, y *3)* placebo. El objetivo principal de ambos subestudios fue el tamaño del infarto determinado por el área bajo la curva de la liberación de CPK-MB tras 72 h. Los objetivos secundarios incluyeron un objetivo compuesto (muerte, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico y accidente cerebrovascular invalidante) y cada suceso por separado, a los 90 días.

Resultados: Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas en todas las ramas del estudio. El objetivo principal del estudio

COMPLY (tamaño del infarto) fue negativo ($p = 0,85$) y tampoco hubo diferencias en cuanto al objetivo clínico combinado (18,6, 18,4 y 19,7% para pacientes en los brazos placebo, bolo y bolo + infusión, respectivamente). Hubo una tendencia, no significativa, a menores eventos combinados o insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con bolo de pexelizumab; sin embargo, en este grupo también se apreció una tendencia, no significativa, a mayor frecuencia de shock cardiogénico y a una mayor mortalidad. El objetivo principal del estudio COMMA fue prácticamente idéntico en los 3 grupos y el objetivo combinado también fue similar (11,1, 10,7 y 8,5%; $p = 0,39$, para los grupos placebo, bolo y bolo + infusión, respectivamente). No obstante, la mortalidad a los 90 días (5,9, 4,2 y 1,8%; $p = 0,014$, para el grupo bolo + infusión) y a los 6 meses de seguimiento (7,4, 4,2 y 3,2%; $p = 0,018$, para los grupos de bolo y bolo + infusión) fue significativamente menor en los pacientes tratados con pexelizumab. No se registraron efectos adversos significativos. En el análisis conjunto del estudio COMPLY y COMMA, la mortalidad a los 90 días no se redujo de forma sustancial ($p = 0,24$), aunque en el subgrupo preespecificado de pacientes norteamericanos (1.248 pacientes) la mortalidad se redujo significativamente en el grupo de bolo + infusión.

Conclusiones: El pexelizumab es seguro y bien tolerado y reduce la actividad del complemento en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con estrategias de reperfusión coronaria. Sin embargo, el tratamiento con pexelizumab no logró reducir el tamaño del infarto ni la combinación de acontecimientos adversos estudiados. El estudio COMMA con ICP primario demostró que el pexelizumab en bolo + infusión reducía significativamente la mortalidad aunque éste era un objetivo secundario que ocurría en un número de pacientes relativamente reducido. Por tanto, se precisa de nuevos estudios para aclarar el valor de pexelizumab en el infarto agudo de miocardio.

TETAMI

(Treatment with Enoxaparin and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction)

Presentado por Marc Cohen, MD. Philadelphia, Pensilvania. EE.UU.

Antecedentes: Los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) actualmente reciben tratamiento de reperfusión: trombolíticos o angioplastia coronaria. Sin embargo, hasta un 30% de los IAMEST no recibe ningún tratamiento de reperfusión, fundamentalmente por llegar demasiado tarde al hospital (más de 12 h), por edad, comorbilidad o incluso falta de recursos hospitalarios. El tratamiento de estos pacientes con IAMEST no candi-

datos a reperfusión –subgrupo con pronóstico especialmente desfavorable– no está bien establecido.

Métodos: El estudio TETAMI valoró el efecto de una heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en comparación con la heparina no fraccionada en pacientes con IAMEST de menos de 24 h de evolución, no candidatos para tratamiento de reperfusión, tratados, o no, con tirofibrán. Los pacientes en shock o con revascularización programada en menos de 48 h fueron excluidos. El objetivo del estudio fue conocer si el tratamiento con enoxaparina, asociada o no a tirofibrán, reducía los eventos (muerte, infarto o angina recurrente) al mes, en comparación con la heparina no fraccionada. El tratamiento incluyó enoxaparina (bolo de 30 mg i.v. seguido de 1 mg/kg s.c. cada 12 h) o heparina no fraccionada (bolo de 70 UI/kg i.v. seguido de una infusión i.v. 15 U/kg/h). Además, cada grupo recibió tirofibrán (bolo de 10 g/kg i.v. seguido de infusión i.v. 0,1 g/kg/min) o placebo.

Resultados: En total 1.224 pacientes fueron aleatorizados: 299 pacientes a tratamiento con enoxaparina, 305 con enoxaparina + tirofibrán, 306 con heparina no fraccionada y 314 con heparina no fraccionada + tirofibrán. Las características demográficas y clínicas basales fueron similares en los 4 grupos. El tiempo medio al comienzo del tratamiento fue de 16-18 h desde el inicio de los síntomas, y el 77% de los pacientes llegó con más de 12 h de evolución. Las principales razones para que estos pacientes no recibieran tratamiento con reperfusión fueron un tiempo de evolución superior a las 12 h y la no disponibilidad de laboratorio de hemodinámica. No hubo diferencias entre los 4 grupos en cuanto al objetivo principal del estudio (muerte, reinfarcto o angina recurrente en 30 días: 15,4% enoxaparina; 16,1% enoxaparina + tirofibrán; 17,3% heparina no fraccionada, y 17,2% heparina no fraccionada + tirofibrán; $p = 0,84$). Asimismo, el objetivo primario fue similar en los pacientes tratados con enoxaparina frente a heparina no fraccionada (OR = 0,89; IC del 95%, 0,66-1,21) y en los tratados con tirofibrán frente a placebo (OR = 1,02; IC del 95%, 0,75-1,38). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de complicaciones hemorrágicas graves o hemorragia cerebral (1/0% enoxaparina; 2/0,3% enoxaparina + tirofibrán; 1/0% heparina no fraccionada, y 1,6/0,3% heparina no fraccionada + tirofibrán).

Conclusiones: Los resultados de este estudio demuestran que los pacientes con IAMEST que no son candidatos a terapias de reperfusión no obtienen beneficio con el tratamiento con enoxaparina ni con la administración de tirofibrán. La enoxaparina tiene una eficacia y una seguridad similares a las de la heparina no fraccionada y, por tanto, podría ser una alternativa válida en este tipo de pacientes. La adición de tirofibrán a la enoxaparina o a la heparina no fraccionada no parece obtener beneficio clínico.

CREDO¹

(Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation)

Presentado por Steven R. Steinhubl, MD.
Chapter Hill, Carolina del Norte. EE.UU.

Antecedentes: Tras una intervención coronaria percutánea (ICP), el tratamiento con clopidogrel a corto plazo, de forma adicional al tratamiento con aspirina, proporciona una protección superior ante las complicaciones trombóticas en comparación con la aspirina sola. Sin embargo, se desconoce la duración óptima de esta combinación de antiagregantes orales. Además, aunque los datos clínicos actuales sugieren un beneficio cuando se comienza con una dosis de carga de clopidogrel antes de la ICP, la aplicación práctica de esta estrategia no ha sido estudiada prospectivamente.

Objetivos: Evaluar el beneficio del tratamiento a largo plazo (un año) con clopidogrel tras una ICP, así como determinar el posible beneficio de iniciar el clopidogrel con una dosis de carga antes del procedimiento, siempre como tratamiento adicional a la aspirina.

Métodos: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y realizado en pacientes que iban a someterse a una ICP electiva o tenían una alta probabilidad de requerir ICP. Desde junio de 1999 hasta abril de 2001 se incluyó a 2.116 pacientes en 99 centros norteamericanos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel ($n = 1.053$) o placebo ($n = 1.063$) de 3 a 24 h antes de la ICP. Luego, todos los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día) durante 28 días. Finalmente, los pacientes en el grupo tratado con dosis de carga recibieron durante un año 75 mg/día de clopidogrel mientras que los del grupo control recibieron placebo. Se administró aspirina a ambos grupos durante todo el estudio.

Los objetivos del estudio fueron: 1) incidencia de eventos combinados (muerte, infarto o accidente cerebrovascular) al año analizados por “intención de tratar”, y 2) incidencia a los 28 días del evento combinado de muerte, infarto o revascularización urgente del vaso diana realizando un análisis “por protocolo”.

Resultados: Al año de seguimiento el tratamiento con clopidogrel se asoció con una reducción relativa del riesgo de muerte, infarto o accidente cerebrovascular del 27% (IC del 95%, 3,9-44,4; $p = 0,02$), y una reducción absoluta del 3%. El pretratamiento con clopidogrel no redujo de forma significativa el riesgo de muerte, infarto o revascularización a los 28 días (reducción del 18,5%; IC del 95%, -14,2 a 41,8; $p = 0,23$). Sin embargo, en un análisis de subgrupos preespecificado los pacientes que recibieron clopidogrel al menos 6 h antes de la ICP experimentaron una reducción relativa del riesgo del 39% (IC del 95%, -1,6 a 62,9; $p = 0,051$) en comparación con los pacientes tra-

tados menos de 6 h antes de la ICP. El riesgo de hemorragia grave al año de seguimiento aumentó de forma no sustancial (8,8% para el tratamiento con clopidogrel frente a 6,7% un grupo placebo; $p = 0,07$).

Conclusiones: Tras una ICP, el tratamiento a largo plazo (un año) con clopidogrel redujo de forma significativa el riesgo de eventos isquémicos adversos. El tratamiento con clopidogrel debe iniciarse más de 6 horas antes de la ICP.

ISAR-COOL

(Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen)

*Presentado por Franz-Josef Neumann, MD.
Munich. Alemania.*

Antecedentes: Se ha sugerido que, en pacientes con síndromes coronarios agudos, la “pasivación” de la placa de ateroma en la arteria afectada podría ayudar a mejorar los resultados de la intervención coronaria percutánea (ICP) y disminuir las complicaciones. Sin embargo, estudios controlados no han validado la eficacia de esta estrategia de “enfriamiento”.

Métodos: Se distribuyó de forma aleatoria a un total de 410 pacientes con angina inestable y elevación de troponinas o depresión del segmento ST a ICP inmediata o bien a una estrategia de “enfriamiento” en la que se les administró a los pacientes aspirina, clopidogrel, tirofibrán y heparina durante 72-120 horas antes de la intervención. El tratamiento médico de los pacientes en los que se indicó ICP inmediata fue similar al del grupo en el que se programó “enfriamiento” e ICP diferida. El tirofibrán se continuó durante 24 h tras la ICP, el clopidogrel durante 4 semanas y la aspirina por tiempo indefinido. La ICP inmediata (superior a 6 h) se realizó a las 2,4 h del episodio de dolor, mientras que en el otro grupo la ICP se retrasó una media de 86 h (72-120 h: 3-4 días).

Resultados: El 67% de los pacientes tenía troponinas positivas y el 65% depresión del segmento ST. El tratamiento definitivo fue similar en ambos grupos (67% a ICP y 8% a cirugía coronaria). El objetivo principal del estudio (muerte o infarto a los 30 días) fue reducido de forma significativa en el grupo asignado a ICP precoz (5,9 frente a 11,6%; RR = 2. IC del 95%, 1,01-3,94; $p = 0,04$), fundamentalmente debido a una reducción en la incidencia de infarto agudo de miocardio (5,9 frente a 10,1%). Antes del cateterismo se produjeron 13 eventos en el grupo de “enfriamiento” y uno en el de ICP precoz. Tras la intervención, un total de 10 acontecimientos ocurrió en cada grupo. Además, las complicaciones hemorrágicas que requirieron transfusión fueron más frecuentes en el grupo de “enfriamiento” (3,4 frente a 1,0%). Estos datos demostraban el beneficio obtenido al acortar el tiempo

hasta la ICP y la falta de protección al prolongar el tratamiento antitrombótico preintervención. Asimismo, los beneficios se obtenían tanto en el subgrupo con elevación de troponinas como en el subgrupo con alteraciones electrocardiográficas.

Conclusiones: En pacientes con angina inestable que presentan elevación de los marcadores cardíacos y/o depresión del segmento ST, una vez iniciado el tratamiento con antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la GP IIb-IIIa, la estrategia de realizar precozmente la ICP es mejor que la de retrasar su indicación para evitar el período agudo y conseguir un supuesto “enfriamiento” de la enfermedad.

REPLACE-2

(Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events)

*Presentado por A. Michael Lincoff, MD.
Cleveland, Ohio. EE.UU.*

Antecedentes: Aunque el uso de bivalirudina se ha asociado a una mayor eficacia y menor incidencia de hemorragia que la heparina durante la angioplastia con balón, su utilidad en las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) actuales (*stents* y tratamiento antiagregante intenso) no ha sido adecuadamente evaluada. La bivalirudina, una pequeña molécula que inhibe directamente la trombina, fue aprobada en diciembre de 2000 como sustituto de la heparina no fraccionada en pacientes sometidos a ICP. La aprobación se basaba en los estudios BAT, CACHET y REPLACE I, que demostraban que el uso de bivalirudina reducía los eventos cardíacos adversos graves y también reducía parcialmente las complicaciones hemorrágicas en comparación con la heparina.

Métodos: El REPLACE-2 es un estudio aleatorizado y doble ciego que incluyó a 6.010 pacientes sometidos a una ICP electiva o urgente (pacientes tratados con bivalirudina [bolo de 0,75 mg/kg + infusión 1,75 mg/kg/h durante ICP] [+ posibilidad de inhibidores de GP IIb-IIIa], los demás pacientes fueron aleatorizados a heparina [65 U/kg] y tratamiento programado con inhibidores de GP IIb-IIIa). En todos los casos se intentaba conseguir un ACT superior a los 225 s y se sugería pretratamiento con clopidogrel. El objetivo principal del estudio fue la aparición de eventos combinados (muerte, infarto de miocardio, revascularización urgente o hemorragias graves) a los 30 días. Los objetivos secundarios incluyeron la muerte, el infarto o la revascularización urgente al mes la muerte; el infarto o la necesidad de revascularización del vaso diana a los 6 meses, y la mortalidad al año de seguimiento. Se realizó un diseño de estudio para demostrar la superioridad de la bivalirudina sobre la heparina sola y la equivalencia o “no inferioridad” de la bivalirudina

frente a heparina asociada al empleo sistemático de inhibidores de GP IIb-IIIa.

Resultados: Entre octubre de 2001 y agosto de 2002 se incluyó en el estudio a un total de 6.010 pacientes (233 hospitales en 9 países). Las características basales de los pacientes, incluido el tratamiento previo con tienopiridinas, fue similar en los dos grupos. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los objetivos combinados estudiados. El objetivo principal (muerte, infarto, revascularización urgente y hemorragia) fue del 9,2% en el grupo de bivalirudina y del 10% en el grupo control ($p = 0,32$), y el objetivo secundario de muerte, infarto o revascularización fue del 7,6 frente al 7,1% ($p = 0,4$), respectivamente. Sólo se utilizaron fármacos inhibidores de GP IIb-IIIa en el 7,2% de los pacientes asignados a tratamiento con bivalirudina. Este grupo presentó una menor incidencia de hemorragia grave (2,4 frente a 4,1%; $p < 0,001$) que el grupo de heparina con inhibidores de GP IIb-IIIa (prevención de 1,7 episodios de hemorragia grave por cada 100 pacientes tratados).

Conclusiones: Durante la ICP, la bivalirudina –con uso adicional selectivo de fármacos inhibidores de GP IIb-IIIa– es mejor que la heparina aislada en cuanto a acontecimientos isquémicos y episodios de hemorragia. Esta asociación no es peor que el uso combinado de heparina e inhibidores de GP IIb-IIIa y tiene un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. El uso de bivalirudina, y eventualmente de inhibidores de GP IIb-IIIa cuando sea necesario, es una estrategia actualmente válida durante la ICP.

X-TRACT

(Prospective Randomized Comparison of Stent Implantation in Thrombotic Native Coronary Arteries and Saphenous Vein Grafts With versus Without Thromboatherectomy)

Presentado por Gregg W. Stone, MD. New York City. EE.UU.

Antecedentes: La intervención coronaria percutánea (ICP) en los puentes de safena (SAF) y en coronarias nativas en lesiones con trombos se asocia a una elevada incidencia de complicaciones. Aunque su uso resulta atractivo, actualmente se desconoce si estos resultados pueden mejorarse con el empleo de sistemas de tromboectomía antes de la intervención.

Métodos: Un total de 797 pacientes (75 centros de EE.UU.) sometidos a ICP con implantación de *stent* (72% en SAF y 28% en arterias coronarias nativas con evidencia de trombo asociado) fueron aleatorizados a ICP convencional o ICP precedida de tromboaterectomía con el dispositivo X-SIZER.

Resultados: Las características basales fueron similares en ambos grupos a excepción de que en el grupo

X-SIZER hubo mayor frecuencia de trombo (70 frente a 58%; $p < 0,001$) y una estenosis ligeramente más severa (70 frente a 67%; $p < 0,005$). El uso de inhibidores plaquetarios de GP IIb-IIIa (78%) fue similar en ambos grupos. La incidencia de flujo TIMI 3 (95,4 frente a 95%) y de *no-reflow* (2,2 frente a 3,2%) al final del procedimiento fueron similares en ambos grupos. Además, la incidencia de los acontecimientos adversos combinados a los 30 días (incluidos muerte, infarto o revascularización del vaso responsable, 17 frente a 17,4%) fue similar en ambos grupos. La aparición de cualquier infarto (15,8 frente a 16,9%) o de infarto con onda Q (1 frente a 1,3%) también fue similar en los dos grupos. Únicamente la aparición de infartos grandes (definidos como infartos con onda Q o infartos no transmurales grandes [elevación de CPK-MB más de 8 veces]) fue menor en el grupo asignado a X-SIZER (5,5 frente a 9,6%; $p = 0,03$). Además, en los pacientes no tratados con inhibidores de GP IIb-IIIa, su uso no programado se requirió con mayor frecuencia en los pacientes del grupo control (10,3 frente a 2,1%; $p = 0,02$). Tras ajustar por los desequilibrios en las características basales, el uso de X-SIZER fue un factor protector independiente de la aparición de infarto grande y de muerte o infarto grande.

Conclusiones: El uso del sistema X-SIZER antes de la implantación de *stents* en pacientes con SAF o lesiones nativas con trombo reduce la incidencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento (necesidad de utilizar inhibidores IIb-IIIa) y mejora la supervivencia libre de infartos grandes; sin embargo, su uso no disminuye la aparición de eventos clínicos combinados al mes de la intervención.

SAPPHIRE

(Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High-Risk for Endarterectomy)

Presentado por Jay Yadav, MD. Cleveland, Ohio. EE.UU.

Antecedentes: Los estudios NASCET y ACAS demostraron los beneficios de la endarterectomía carotídea (EC) en pacientes sintomáticos y asintomáticos con esta patología (estenosis carotídea superior al 70 y 60%, respectivamente). La implantación de *stents* carotídeos comenzó en 1994 en la Universidad de Alabama como una alternativa a la EC quirúrgica. Posteriormente, los sistemas de protección distal se popularizaron para intentar prevenir las complicaciones cerebrovasculares asociadas al tratamiento percutáneo.

Métodos: El estudio SAPPHIRE fue un estudio aleatorizado y multicéntrico (28 hospitales), que comparó la técnica de implantación de *stents* carotídeos mediante sistemas de protección de embolización dis-

tal con la EC en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Los pacientes asignados a intervención percutánea fueron tratados con *stents* autoexpandibles de nitinol y el dispositivo de protección fue el AngioGuard™. Para participar en el estudio se requería que los equipos quirúrgicos tuvieran una amplia experiencia con la técnica (30 EC anuales) y una incidencia de complicaciones graves inferior al 1%. De forma similar, los equipos intervencionistas debían realizar gran número de intervenciones (media anual de 64) con una incidencia de complicaciones cerebrovasculares inferior al 2%. Los pacientes precisaban una estenosis carotídea superior al 50% en la carótida interna o común asociados si estaban sintomáticos, o una estenosis superior al 80% si se encontraban asintomáticos, y además una o más enfermedades de las catalogadas como comorbilidad (insuficiencia cardíaca, bronquitis crónica, enfermedad coronaria severa, EC previa, cirugía radical del cuello y radioterapia). Antes de la asignación aleatoria del paciente se requería un consenso dentro de un equipo multidisciplinario integrado por un neurólogo, un cirujano y un intervencionista. De un total de 723 pacientes incluidos en el estudio se obtuvo consenso para la aleatorización en 307 (156 grupo *stent* y 151 grupo EC), mientras que los restantes fueron incluidos en un registro prospectivo. El registro de *stent* incluyó a los 307 pacientes rechazados por los cirujanos vasculares, mientras que el registro quirúrgico sólo incluyó a los siete rechazados por los equipos intervencionistas. En junio de 2002, el estudio fue interrumpido prematuramente debido a la baja tasa de inclusión, que se consideró secundaria a la resistencia de los pacientes y de los propios médicos a enviar a sus pacientes a EC. Los objetivos principales del estudio incluyeron el análisis combinado de muerte, accidente cerebrovascular o infarto a los 30 días y otro que incluía accidente cerebrovascular ipsilateral o muerte durante un año de seguimiento.

De los pacientes incluidos en el estudio aleatorizado, los que integraban el grupo *stent* presentaron una mayor prevalencia de cirugía coronaria o antecedentes cardiovasculares que los del grupo EC. Las características basales de los pacientes incluidos en el registro de *stent* fueron similares a los del grupo aleatorizado. La presencia de una EC previa o tratamiento posradioterapia fueron causas comunes para rechazar la indicación de EC en los pacientes que finalmente se incluyeron en el registro. Aunque las incidencias de muerte (0,6 frente a 2%), accidente cerebrovascular (3,8 frente a 5,3%) e infarto (2,6 frente a 7,3%) fueron menores en el grupo *stent*, las diferencias no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, y a pesar de la interrupción prematura del estudio, el objetivo principal a los 30 días (análisis combinado de muerte, infarto o accidente cerebrovascular) fue significativamente mejor en el grupo *stent* (5,8 frente a 12,6%; $p = 0,047$). El análisis entre pa-

cientes sintomáticos y asintomáticos no mostró diferencias respecto a los datos generales. Dos de los objetivos secundarios, accidente isquémico transitorio y hemorragia grave, fueron similares en ambos grupos de tratamiento, pero la frecuencia con que se dañó un "par craneal" (0 frente a 5,3%; $p < 0,01$) fue mayor en el grupo tratado con EC. De los pacientes rechazados para cirugía aunque incluidos en el registro de *stent*, el 7,8% (32/409) presentó eventos adversos. De los 7 pacientes incluidos en el registro quirúrgico, uno (14,3%) presentó eventos.

Conclusiones: El estudio SAPPHERE es el primer estudio aleatorizado que compara el *stent* carotídeo asociado a protección distal con la EC en pacientes de alto riesgo quirúrgico. El estudio resalta la importancia de la colaboración interdisciplinaria, aunque el rechazo para la EC se basó siempre en el criterio del cirujano. Los pacientes asignados al grupo de *stent* presentaron una incidencia menor de complicaciones graves (muerte, infarto o accidente cerebrovascular) que los pacientes asignados a EC.

CQI-CABG

(National Randomized Trial of Continuous Quality Improvement in Coronary Artery Bypass Grafting)

Presentado por T. Bruce Ferguson, MD. Chicago, Illinois. EE.UU.

Antecedentes: Hasta el momento no se ha realizado una evaluación rigurosa, en estudios a gran escala, sobre el impacto de la mejora continua de la calidad (MCC). Utilizando la infraestructura de la base de datos nacional de cardiología de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (SCT), se evaluó si una iniciativa de MCC para cirugía coronaria (CABG) podría ser implementada de forma efectiva a escala nacional.

Métodos: El objetivo del estudio fue valorar si una actuación de MCC de baja intensidad podía aumentar la rapidez de adopción de dos medidas de mejora asistencial en procesos en cirugía coronaria. La SCT, la mayor sociedad de cirugía cardiotorácica en EE.UU., en colaboración con el Instituto de Investigación Clínica de la Universidad de Duke, realizó un estudio en el que se asignó de forma aleatoria a 359 hospitales a: 1) intervención 1: aumento del uso de bloqueadores beta preoperatorios; 2) intervención 2: aumento del uso de arteria mamaria interna en pacientes con edad superior a los 75 años, y 3) no intervención. Los dos brazos con intervención recibieron productos educativos, visitas y un seguimiento continuo del programa. Se utilizaron dos sistemas de análisis: a) análisis local de las diferencias antes y después de intervención, y b) análisis jerárquico, ajustando para el riesgo del paciente y el efecto del propio centro.

Resultados: Desde enero de 2000 a julio de 2002 el empleo de ambas medidas de intervención aumentó en los centros estudiados (bloqueadores beta, del 59 al 67%, y arteria mamaria, del 74 al 85%). Las características clínicas basales de los pacientes fueron similares en los tres grupos del estudio. El uso de bloqueadores beta fue adoptado más rápidamente en el grupo de intervención que en el control (incremento del 7 frente al 4%), diferencia que fue significativa con los dos tipos de análisis empleados. El uso de arteria mamaria interna en pacientes con más de 75 años aumentó de forma más sustancial en los centros asignados a esta intervención, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (incremento del 9 frente al 5%); sin embargo, se demostró una interacción ($p = 0,02$) entre el uso de arteria mamaria y el volumen de intervenciones. De modo que en los centros con bajo volumen de intervenciones el incremento observado en el grupo asignado a intervención (14%) fue superior al del grupo control (8%).

Conclusiones: Este estudio demuestra que con un acercamiento multidisciplinario y dirigido por facultativos, un esfuerzo de MCC de baja intensidad puede tener un impacto apreciable en la implantación de procesos asistenciales a escala nacional. Los resultados favorables de este estudio de MCC en CABG sugieren que podría representar un modelo extrapolable a otras disciplinas médicas.

DIAL

(Randomized Trial of Telephonic Intervention in Chronic Heart failure)

Presentado por Daniel R. Nul, MD. Buenos Aires, Argentina.

Antecedentes: Cerca del 1% de la población de Argentina (300.000 pacientes) presenta insuficiencia cardíaca. La mortalidad anual de esta población puede ser de hasta un 10-20%. El cumplimiento del tratamiento y la supervisión médica de estos pacientes crónicos pueden ser difíciles y se ha sugerido que una vigilancia más estrecha, para asegurar el mantenimiento del tratamiento prescrito, podría mejorar su pronóstico.

Métodos: El estudio DIAL comparó la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados y seguidos de forma convencional con un programa de intervención telefónica centralizada desarrollado por enfermeras especializadas. Este estudio es parte del estudio GESSICA (Grupo de Estudio de la Sobrevida de la Insuficiencia Cardíaca en Argentina). Las enfermeras estaban entrenadas para realizar funciones de educación, consejo y vigilancia durante el seguimiento (preguntando sobre el estado funcional, peso, edemas, dieta y mantenimiento del tratamiento) y estaban auto-

rizadas a cambiar la pauta de tratamiento diurético. La frecuencia de llamadas se protocolizó atendiendo a la gravedad de los síntomas. Se aleatorizó a 1.518 pacientes (760 para el grupo de programa telefónico y 758 para el grupo control) en 51 centros de Argentina, con un seguimiento de 457 días. Se requería que el paciente con insuficiencia cardíaca estuviera clínicamente estable durante al menos 2 meses tras el tratamiento médico óptimo. Los pacientes sin accesibilidad telefónica y aquellos con enfermedades graves asociadas (cardiomiopatía restrictiva o hipertrófica, valvulopatías, hipertensión pulmonar o enfermedades congénitas) fueron excluidos.

El objetivo compuesto principal fue la mortalidad global y los ingresos por insuficiencia cardíaca. Los objetivos secundarios incluyeron mortalidad total y cardiovascular, hospitalización de cualquier tipo, calidad de vida y un análisis de coste-efectividad.

Resultados: Las características clínicas basales y el tipo de tratamiento fueron similares en ambos grupos. En los pacientes asignados a la intervención telefónica se demostró una reducción del 20% en el objetivo principal combinado (muerte o ingreso por insuficiencia cardíaca, 26,5 frente a 31%; $p = 0,026$) y una reducción del 29% en los ingresos por insuficiencia cardíaca (16,8 frente a 22,3%; RRR = 28%; $p = 0,005$). Se calculó que se evitaba un ingreso por insuficiencia cardíaca cada 18 pacientes que se incluía en el programa de supervisión telefónica. Además, las hospitalizaciones globales (34,3 frente a 39,1%; RRR = 15%; $p = 0,05$) o por causa cardiovascular también se redujeron en el grupo con intervención; sin embargo, la mortalidad global (15,3 frente a 16,1%; $p = 0,69$) fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: Un programa de intervención telefónica centralizada logra disminuir la morbilidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, fundamentalmente por reducir el número de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca. Estos resultados indican que la comunicación regular con estos pacientes permite identificar los síntomas o los procesos que deben ser valorados durante una visita ambulatoria, previniendo así la necesidad de una hospitalización.

PROSPER²

(The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)

Presentado por James Shepherd, MD. Princeton, New Jersey. EE.UU.

Antecedentes: Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en pacientes con edad superior a los 70 años, asociándose a los valores de LDL. Aunque diversos estudios previos han demostrado el beneficio de las estatinas en pacientes de me-

diana edad con valores normales o elevados de colesterol total, no existen datos similares en la población anciana.

Objetivos: Evaluar si la pravastatina en dosis de 40 mg/día es capaz de reducir la aparición de eventos adversos cardíacos y cerebrales en pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular conocida o con alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular o accidente cerebrovascular.

Métodos: Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego que, tras una valoración inicial de 23.770 pacientes, finalmente incluyó a 5.804 (2.913 asignados a placebo y 2.891 a tratamiento con pravastatina). Los pacientes debían tener enfermedad vascular preexistente (coronaria, vascular o cerebral) o un riesgo aumentado debido a tabaquismo, hipertensión o diabetes. Además, el colesterol total debía estar entre 155 y 350 mg/dl y los valores de triglicéridos debían ser < 200 mg/dl. Se realizó un seguimiento medio de 3,2 años.

El objetivo principal del estudio fue la aparición de acontecimientos adversos de forma combinada (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) a los 3 años de seguimiento.

Resultados: Las características clínicas basales y los perfiles lipídicos eran similares en los dos grupos. Globalmente el tratamiento con pravastatina redujo un 34% los valores de LDL, un 23% el colesterol total y, un 13% los triglicéridos, y aumentó un 5% los valores de HDL. El objetivo principal del estudio (muerte cardiovascular, infarto o accidente cerebrovascular) se redujo un 15% en el grupo de pravastatina (14,1 frente a 16,2%; $p = 0,014$) (HR: 0,85; IC del 95%, 0,74-0,97). En este grupo también disminuyó un 19% la incidencia de muerte cardiovascular o infarto de miocardio (10,1 frente a 12,2%; $p = 0,006$; HR: 0,81; IC del 95%, 0,69-0,94) y la mortalidad cardiovascular se redujo un 24% (3,3 frente a 4,2%; $p = 0,043$); no obstante, la incidencia de accidente cerebrovascular fue similar en ambos grupos (4,7 frente a 4,5%; $p = 0,8$). El tratamiento con pravastatina no redujo la necesidad de ingresos por insuficiencia cardíaca y los procedimientos de revascularización ni produjo cambios significativos en las funciones cognitivas. La incidencia de mialgias o rabdomiólisis también fue similar en ambos grupos. Un hallazgo inesperado del estudio fue un aumento del 25% en nuevos casos de cáncer en el grupo de pravastatina (8,5 frente a 6,8%; $p < 0,05$) (HR: 1,25, IC del 95%, 1,04-1,51), aunque la incidencia de este problema en cualquier caso fue baja para la esperable en este grupo de edad. Además, el tiempo de seguimiento, relativamente corto aunque pertinente en esta población, podría explicar la falta de diferencias en los eventos cerebrovasculares y en el deterioro cognitivo.

Conclusiones: Los resultados de este estudio demuestran que los beneficios del tratamiento con estatinas en pacientes de mediana edad se extienden también a los pacientes con edad superior a los 70 años.

La pravastatina en dosis de 40 mg/día tiene buena tolerabilidad y logra una reducción de los acontecimientos desfavorables del 15% y de la mortalidad cardiovascular del 24% tras un seguimiento de 3,2 años.

WAVE

(Women's Angiographic Vitamin and Estrogen)

Presentado por David D. Waters, MD. San Francisco, California. EE.UU.

Antecedentes: A pesar de la falta de evidencia de un posible beneficio en estudios controlados, la terapia hormonal sustitutiva (THS) y las vitaminas antioxidantes son ampliamente utilizadas para la prevención secundaria en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria. El objetivo de este estudio fue conocer si la THS o los suplementos con vitaminas antioxidantes, de forma aislada o combinada, tienen influencia sobre la progresión de la enfermedad coronaria (analizada mediante angiografía cuantitativa) en mujeres posmenopáusicas.

Métodos: Estudio aleatorizado y doble ciego, que desde julio de 1997 a enero de 2002 incluyó en 7 centros norteamericanos a 423 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria (al menos una lesión coronaria con gravedad entre el 15 y el 75%). El estudio se trazó utilizando un diseño factorial 2 x 2, y se realizó distribución aleatoria a tratamiento con estrógeno equino conjugado (0,625 mg/día) (con acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg/día, en las mujeres con útero intacto) o placebo, y a tratamiento con vitamina E (400 UI/12 h) más vitamina C (500 mg/12 h) o placebo.

El objetivo principal fue el cambio medio anual en el diámetro luminal mínimo (desde la primera a la última angiografía) de todas las lesiones que habían sido incluidas en cada paciente. Para los casos de muerte o infarto de miocardio se utilizó el estudio angiográfico que mostraba los resultados más desfavorables.

Resultados: El intervalo de tiempo transcurrido entre los estudios angiográficos fue de $2,8 \pm 0,9$ años. En cuanto al objetivo principal, se demostró un mayor riesgo en las mujeres asignadas a tratamiento con THS ($p = 0,045$) y también se sugería un mayor riesgo en el grupo asignado a tratamiento con vitaminas ($p = 0,093$). Los cambios angiográficos en cuanto a progresión anual media del diámetro luminal mínimo (mm) fueron: $-0,047 \pm 0,15$ y $-0,024 \pm 0,15$ para THS y placebo, respectivamente ($p = 0,17$) y $-0,044 \pm 0,15$ frente a $-0,028 \pm 0,15$ para vitaminas antioxidantes y placebo, respectivamente ($p = 0,32$). La mortalidad fue de 14 y 8 para los grupos THS y placebo (HR: 1,8; IC del 95%, 0,75-4,3), y de 16 y 6 para los grupos de vitaminas y placebo (HR: 2,8; IC del 95%, 1,1-7,2). Cuando

se analizaron los acontecimientos combinados de muerte, infarto o accidente cerebrovascular las tendencias fueron similares.

Conclusiones: En las mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria el tratamiento con THS y los suplementos con vitaminas antioxidantes no proporcionan beneficio cardiovascular; de hecho, ambos tratamientos podrían condicionar efectos deletéreos.

TEMPEST

(Trial to Evaluate the Management of PSVT during Electrophysiologic Study with Tecadenoson)

*Presentado por Kenneth Ellenbogen, MD.
Virginia, Richmond. EE.UU.*

Antecedentes: El tecadenoson es un nuevo fármaco derivado de la adenosina que prolonga la conducción AV, pero al ser selectivo para los receptores A1, podría evitar efectos adversos de la adenosina como la hipotensión (mediadas por los receptores A2 de la adenosina) y el broncospasmo (mediado por los receptores A2b y A3 de la adenosina). Además, la vida media de la adenosina es muy corta (segundos) mientras que el tecadenoson tiene una vida media de 30 min. Finalmente, hasta un 15% de los pacientes en quienes se utiliza adenosina para el tratamiento de taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV) desarrolla fibrilación auricular.

Métodos: Se evaluó la utilidad de este fármaco antiarrítmico para revertir la TPSV a ritmo sinusal. Se incluyó a los pacientes con uno o más episodios de taquicardia sintomática que precisaban un estudio electrofisiológico para "evaluar o tratar" esta arritmia. Una vez que la TPSV fue inducida y se mantenía durante 2 min, se administró un bolo i.v. de tecadenoson o placebo. Si la arritmia persistía durante 1 min tras el fármaco, se administraba un segundo bolo. Se probaron de forma aleatoria cinco regímenes diferentes de tecade-

noson (1.ª/2.ª dosis): 75/150, 150/300, 300/600, 450/900 y 900/990 g). El objetivo principal del estudio fue la conversión a ritmo sinusal en menos de un 1 min sin aparición de bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Resultados: La conversión a ritmo sinusal en el grupo placebo fue del 7%, mientras que fue muy superior (50, 59, 90 83 y 87%) con los diferentes regímenes de fármaco activo (todas $p < 0,001$ frente a placebo). La mediana de tiempo para la conversión con las tres dosis superiores fue menor de 1 min. Además, con estas dosis la mayoría de los pacientes lograba la conversión a ritmo sinusal tras el primer bolo frente a sólo el 50% de los pacientes cuando se empleaban las dosis más bajas. El efecto adverso más frecuente fue la parestesia (6 frente a 3% en el grupo placebo). Con las 3 dosis mayores algunos pacientes desarrollaron bloqueo AV transitorio. Sin embargo, con la dosis mayor (900/900) 2 pacientes entraron en fibrilación auricular y requirieron cardioversión eléctrica y otro paciente desarrolló flúter auricular y requirió sobreestimulación. Ninguno de los 10 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma desarrolló broncospasmo.

Conclusiones: El tecadenoson es un tratamiento seguro y eficaz en pacientes con TPSV que evita los efectos secundarios propios de la adenosina. Se necesitan estudios que comparen este fármaco con el tratamiento convencional con adenosina en pacientes con TPSV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ET, De Lago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
2. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in Elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.