

## Ensayos clínicos presentados en la 49th Annual Scientific Session del American College of Cardiology (Anaheim, marzo de 2000)

Joaquín J. Alonso\*, Julián P. Villacastín\* y Xavier Bosch\*\*

\*Editor asociado de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. \*\*Editor Jefe de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En la 49<sup>th</sup> Annual Scientific Session del American College of Cardiology celebrada en Anaheim del 12 al 15 de marzo de 2000 se presentaron, bajo el epígrafe de «Late-Breaking Clinical Trial Results», los resultados de algunos estudios de especial trascendencia. Todos ellos eran ensayos clínicos sobre los aspectos relevantes de la cardiología actual. A continuación se resumen los principales hallazgos de los más importantes, tal y como fueron presentado en las sesiones del Congreso. Estos datos pueden considerarse como preliminares, ya que ninguno de ellos ha sido publicado de forma completa.

### **Estudio BLOSS (The Beta Blocker Length of Stay Study): estudio aleatorizado controlado con placebo sobre la reducción de la hospitalización tras cirugía cardíaca con tratamiento betabloqueante**

Fue presentado por el Dr. Stuart J. Connolly (Hamilton, Canadá).

#### *Objetivo*

El objetivo principal del estudio fue determinar si el uso profiláctico de betabloqueantes tras la cirugía cardíaca reduce la estancia hospitalaria. Los objetivos secundarios fueron la incidencia de fibrilación auricular, estancia en la unidad de cuidados postoperatorios y el coste postoperatorio.

#### *Métodos*

El diseño del estudio fue de un ensayo clínico abierto aleatorizado. Se incluyeron pacientes que iban a ser sometidos a cirugía cardíaca y que no presentaban fibrilación auricular crónica ni contraindicación a betabloqueantes tras ser intervenidos por bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 50 lat/min), índice cardíaco inferior a 2,3 l/min/m<sup>2</sup>, broncospasmo o necesidad de soporte inotrópico. Se evaluaron 2.621 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía cardíaca, de los cuales

1.490 cumplían criterios de preoperatorios. De éstos, 1.306 consintieron en entrar en el estudio y 306 fueron excluidos en el postoperatorio. Por tanto, el número de pacientes incluidos en el ensayo clínico fue de 1.000, que fueron aleatorizados a placebo o a tratamiento con metoprolol (50 mg dos veces al día en los primeros 411 pacientes y 50 mg tres veces al día en los restantes) que se iniciaba en las 12 primeras horas tras su llegada a la unidad de cuidados postoperatorios. La medicación se mantenía durante el ingreso o hasta el día 14.

Las características clínicas de los pacientes fueron similares entre los dos grupos en términos de edad (62 frente a 63 años), historia previa de fibrilación auricular paroxística y tratamiento previo con betabloqueantes (79 frente a 82%).

#### *Resultados*

No se detectaron diferencias significativas en la estancia hospitalaria entre los pacientes tratados con metoprolol (155 horas) o con placebo (152 horas). La estancia en la unidad de cuidados intensivos postoperatorios tendió a ser más alta en el grupo tratado con metoprolol (39 frente a 34 horas;  $p = \text{NS}$ ); sin embargo, el uso de metoprolol se asoció con una reducción del 20% en la incidencia de fibrilación auricular (31 frente a 39%;  $p = 0,0098$ ). La reducción fue más intensa (26%;  $p = 0,043$ ) en los pacientes que recibieron la dosis más alta de metoprolol. Aunque el estudio no fue diseñado para el análisis de otros eventos, se detectó una inesperada tendencia a la disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares y embolismos en el grupo placebo (0,6 frente a 1,6%  $p = \text{NS}$ ). La edad ( $\text{OR} = 2,18$  para cada década de edad,  $p < 0,0001$ ), la historia previa de fibrilación auricular ( $\text{OR} = 7,2$ ;  $p < 0,0001$ ) y el tipo de cirugía ( $\text{OR} = 1,88$ ;  $p = 0,003$ ) fueron predictores independientes del desarrollo en el postoperatorio de fibrilación auricular.

#### *Conclusiones*

1. El uso de los betabloqueantes en el postoperatorio de la cirugía cardíaca reduce de forma moderada (20%) la incidencia de fibrilación auricular.
2. Esta disminución en la incidencia de fibrilación auricular no se tradujo en un descenso de la estancia hospitalaria.

Correspondencia: Revista Española de Cardiología. Sociedad Española de Cardiología. Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid. Fax: 917 242 371. Correo electrónico: rec@secardiologia.es

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 648-662)

## Estudio ERA (The Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial)

Fue presentado por el Dr. David M. Herrinton (Winston-Salem, NC, EE.UU.).

### Objetivos

Determinar el efecto de la terapia con estrógenos o con una combinación de estrógenos y progesterona sobre la progresión de la enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas diagnosticadas de cardiopatía isquémica. El objetivo principal fue el diámetro luminal mínimo medio (de 10 segmentos coronarios de cada paciente) medidos en condiciones basales y al final del seguimiento mediante cuantificación con detección automática de bordes.

### Métodos

El diseño del estudio fue el de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo. Se incluyeron 309 mujeres posmenopáusicas con al menos una estenosis coronaria superior al 30%. Se aleatorizaron a 3 grupos: 1) tratamiento con estrógenos conjugados equinos a una dosis de 0,625 mg al día (100 pacientes); 2) tratamiento con una combinación de estrógenos (misma dosis que el grupo anterior) y 2,5 mg al día de acetato de medroxiprogesterona (AMP) (104 pacientes), y 3) placebo (105 pacientes). El seguimiento medio fue de 3,2 años y se obtuvo seguimiento angiográfico en el 80% de las mujeres aproximadamente. La edad media (65 años) fue similar en los tres grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en términos de prevalencia de diabetes, hipertensión, tabaquismo, infarto de miocardio previo (48%) y angioplastia coronaria previa. La tasa de cumplimentación del estudio fue del 84%, siendo el grupo tratado con estrógenos el que la tuvo peor (74,5%;  $p = 0,03$ ).

### Resultados

En las pacientes tratadas con estrógenos o con la combinación de estrógenos y progesterona se detectó una significativa disminución del 9-16% del LDL y un aumento del 12-14% del HDL comparado con las mujeres del grupo placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en el diámetro luminal mínimo medio (objetivo principal del estudio), en el cambio de diámetro luminal mínimo medio del estudio basal respecto al de seguimiento (es una medida de la progresión), en el análisis según la severidad de las lesiones ni en la aparición de nuevas lesiones. Tampoco hubo diferencias si el análisis contemplaba sólo a las mujeres que cumplieron adecuadamente el tratamiento. Aunque el estudio no se diseñó para evaluar eventos clínicos, tam-

poco se detectaron diferencias en la incidencia de accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, necesidad de angioplastia o cirugía coronaria, pero se detectó una tendencia a un exceso ligero de las trombosis venosas profundas y de los embolismos pulmonares en las pacientes que recibieron estrógenos.

### Conclusiones

1. El tratamiento con estrógenos o una combinación de estrógenos y progesterona en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida durante 3,2 años no afectó a la progresión de su aterosclerosis coronaria.

2. Estos datos apoyan los resultados del estudio HERS que tampoco demostró que fuera beneficioso el tratamiento con la combinación de estrógenos y progesterona en términos de disminución de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria.

## Estudio BESMART (BEstent in SMall ARTeries)

Presentado por el Dr. René A. Koning (Rouen, Francia).

### Objetivos

Comparar la angioplastia con *stent* y la angioplastia con balón en arterias pequeñas (diámetro menor a 3 mm). El objetivo principal del estudio fue comparar la incidencia de reestenosis angiográfica a los 6 meses y se consideraron como objetivos secundarios la incidencia de eventos adversos cardíacos mayores durante la hospitalización y a los 6 meses.

### Métodos

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (21 hospitales) desarrollado en Francia entre agosto de 1997 y agosto de 1999. Se incluyeron 381 pacientes con enfermedad coronaria sintomática, lesiones *de novo* superiores al 50% en una o dos arterias nativas con un diámetro menor a 3 mm que requieren un *stent* no superior a 15 mm de largo implantándose con un balón de 2 a 2,5 mm. Se excluyeron los infartos agudos, los pacientes con fracción de eyección inferior al 30% y las localizadas en *ostium* y bifurcaciones. Se utilizó el *stent* tubular Bestent. La edad media de los pacientes fue de 60 años y no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con *stent* y el tratado con balón excepto una mayor incidencia en el grupo *stent* de diabéticos (22 frente a 12%;  $p = 0,038$ ) e hipertensos (51 frente a 40%;  $p = 0,034$ ). En este grupo fue más frecuente la enfermedad de un vaso (58 frente a 43%;  $p = 0,0035$ ) y menos la enfermedad de 3 vasos (5 frente a 13%;  $p = 0,01$ ). El diámetro de referencia medio en los

dos grupos fue de 2,2 mm y en el 90% de los casos se utilizó un balón de 2,5 mm. El procedimiento tuvo una alta tasa de éxito en ambos grupos (98%) con una incidencia de trasvase al grupo de *stent* del 24%. El diámetro luminal mínimo al final de procedimiento fue superior en el grupo de *stent* frente al de balón ( $2,08 \pm 0,39$  frente a  $1,72 \pm 0,44$  mm;  $p = 0,0001$ ).

### Resultados

La incidencia de eventos adversos cardíacos mayores intrahospitalarios fue similar en ambos grupos. Durante la estancia hospitalaria no hubo mortalidad y la incidencia de infarto (balón: 4,8%, *stent*: 3,6%), reangioplastia (balón: 1,6%, *stent*: 1,5%) y oclusión trombótica (balón: 1,6%, *stent*: 1%) en ambos grupos fue similar. A los 6 meses la incidencia de reestenosis angiográfica (objetivo principal del estudio) fue significativamente inferior en el grupo tratado con *stent* (22,7 frente a 48,5%; RR = 0,48; IC 95%: 0,33-0,70);  $p > 0,0001$ ). Esto se tradujo en una menor necesidad de revascularización de la lesión tratada en el seguimiento (13 frente a 25%;  $p = 0,016$ ). No hubo diferencias en la incidencia de muerte o infarto a los 6 meses.

### Conclusiones

1. La implantación de *stent* en vasos de pequeño diámetro comparado con la angioplastia con balón se asocia a unos resultados angiográficos iniciales mejores con una evolución intrahospitalaria similar.

2. La angioplastia con el Bestent en vasos pequeños reduce la incidencia de reestenosis angiográfica y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización a los 6 meses.

### Estudio Long Wrist (Intracoronary Gamma Radiation for Diffuse In-Stent Restenosis: A Two-Center Randomized Clinical Study. The Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions)

El estudio Long Wrist fue presentado por el Dr. Ron Wasman (Washington, DC, EE.UU.).

### Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con radiación gamma de las reestenosis intra-*stent* difusas y largas. Existían dos objetivos principales, uno clínico que analizaba la morbilidad, mortalidad y necesidad de revascularización del vaso tratado a los 6 meses y otro angiográfico en el que se comparaba la incidencia de reestenosis angiográfica, la magnitud de la pérdida tardía y el índice de pérdida a los 6 meses entre el grupo placebo y el tratado con radiación gamma.

### Métodos

Ensayo clínico aleatorio internacional desarrollado en dos centros. Se incluyeron 120 pacientes con reestenosis intra-*stent* difusa en arterias nativas de 3 a 5 mm de diámetro y con una longitud de la lesión de 36 a 80 mm entre enero de 1998 y julio de 1999. Debían estar sintomáticos por angina y el procedimiento previo con balón, *stent* o rotablator se debía haber completado con éxito. Se excluyeron los pacientes con infarto agudo o fracción de eyección inferior al 20%. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento de la lesión con radiación gamma con Ir-192 o placebo. La radiación se administró mediante un dispositivo formado por un catéter que en su extremo final contenía la fuente radiactiva previamente cargada. La radiación liberada fue de 14-15 Gy a 2 mm del centro de la fuente en vasos de 4 mm y 15 Gy a 2,4 mm en vasos de más de 4 mm. Los pacientes incluidos padecían una enfermedad coronaria severa con alta prevalencia de enfermedad de 3 vasos y de larga evolución. La mitad tenían un infarto previo, el 40% habían sido sometidos a cirugía coronaria y la mitad habían tenido ya otra reestenosis intra-*stent*. La braquiterapia se administró tras efectuar una angioplastia con éxito (en dos tercios de los pacientes se realizó aterectomía con rotablator, en un 20% ablación con láser y en el 72% de los pacientes asignados al grupo tratado con radiación se implantó además un *stent* frente a un 58% de los del grupo placebo [ $p = 0,13$ ]).

### Resultados

La incidencia de reestenosis angiográfica intra-*stent* (32 frente a 71%;  $p = 0,0002$ ) y considerando toda la lesión (46 frente a 78%,  $p = 0,001$ ) fue significativamente menor en los pacientes asignados a tratamiento con radiación que en los tratados con placebo. Esta diferencia se relacionó con una menor pérdida tardía en la zona del *stent* (Ir-192: 0,65 mm; placebo: 1 mm;  $p = 0,03$ ) y en toda la lesión (Ir-192: 0,6 mm; placebo: 0,85 mm;  $p = 0,05$ ). La reestenosis en los bordes fue, sin embargo, más frecuente en los pacientes tratados con radiación gamma (13,1% frente al 6,6%), aunque la diferencia no fue significativa. El estudio con ultrasonidos intravasculares realizado en 48 pacientes sugirió que la disminución de la reestenosis se produjo a expensas de que los pacientes tratados con braquiterapia desarrollaron una menor hiperplasia intimal. El área de hiperplasia se incrementó en los pacientes radiados de  $1,38 \text{ mm}^2$  a  $2,21 \text{ mm}^2$ , mientras que este incremento era mucho mayor en los asignados al grupo placebo (1,6 frente a  $3,7 \text{ mm}^2$ ;  $p = 0,009$ ).

La incidencia de eventos cardíacos adversos mayores fue menor en los pacientes asignados a braquiterapia (Ir-192: 38,3%; placebo 61,7%;  $p =$

0,01), así como la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en general (Ir-192: 26%; placebo: 55%;  $p = 0,001$ ) y de revascularización de la lesión tratada (Ir-192: 30%; placebo: 60%;  $p = 0,001$ ). Sin embargo, se produjo una tendencia a una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio en el seguimiento en el grupo tratado con radiación (8,3% frente al 0%) probablemente asociada a una mayor frecuencia de oclusión subaguda en el grupo tratado con radiación (4,6% frente al 1,7%) y de eventos trombóticos oclusivos entre el primer mes y los 6 meses (11,7 frente al 5%). De esta forma, la tasa de oclusión tardía fue del 15% en los tratados con radiación frente a un 6,7% en los asignados al grupo placebo.

### Conclusión

El tratamiento de la reestenosis intra-*stent* difusa mediante radiación gamma intracoronaria es factible y seguro sin una mayor incidencia global de eventos cardíacos adversos mayores.

La aplicación de radiación gamma, como terapia coadyuvante en el tratamiento percutáneo de la reestenosis difusa intra-*stent*, se asocia a una disminución del riesgo de reestenosis angiográfica (54%), de la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización de la lesión tratada (50%) y de eventos cardíacos adversos mayores a los 6 meses (37%). No obstante, la incidencia de oclusión subaguda y de oclusión tardía fue más frecuente en este grupo, lo que se tradujo en una tendencia a una mayor tasa de infarto de miocardio en el seguimiento.

### Estudio ISAR (Intracoronary Stenting and Antibiotic Regimen Trial). Roxitromicina en la prevención de reestenosis post-implantación de *stent*: resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo

Fue presentado por el Dr. Franz-Josef Newmann (Munich, Alemania).

#### Objetivos

Estudiar la contribución de *Chlamydia pneumoniae* a la génesis y desarrollo de reestenosis. Se investigó el efecto, en pacientes sometidos a angioplastia con implante de *stent*, del tratamiento con el antibiótico roxitromicina sobre la incidencia de reestenosis y la evolución clínica. El objetivo principal fue la incidencia de reestenosis angiográfica a los 6 meses y los objetivos secundarios la tasa del evento combinado muerte, infarto de miocardio y necesidad de revascularización del vaso tratado al año del procedimiento.

### Métodos

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo y multicéntrico. Se incluyeron 100 pacientes sometidos a angioplastia con implante de *stent* con éxito que fueron aleatorizados a tratamiento con 300 mg de roxitromicina al día o a placebo durante 28 días. Las características clínicas de los pacientes fueron similares entre ambos grupos. Entre éstas destaca una edad media de 65 años, la indicación fue por síndrome coronario agudo en casi el 50% de los pacientes y el 70% tenía enfermedad mutivaso. Se obtuvo seguimiento angiográfico en más del 80% de los pacientes a los 6 meses.

### Resultados

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reestenosis angiográfica (roxitromicina 31,5%; placebo: 29,3%), necesidad de nuevos procedimientos de revascularización a la lesión tratada (roxitromicina 21,5%; placebo: 18,9%), ganancia aguda y pérdida tardía. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos cardíacos mayores a los 30 días (roxitromicina 3,2%; placebo: 2,6%) ni a los 8 meses.

### Conclusiones

La administración de roxitromicina durante 4 semanas después de una angioplastia con implante de *stent* no reduce la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores iniciales, la incidencia de reestenosis o la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización de la lesión tratada. Tampoco mejora la evolución clínica de los pacientes a los 8 meses del procedimiento.

### Estudio PENTALYSE: SR9010A/ORG31540, un nuevo pentasacárido, como tratamiento asociado a la fibrinólisis en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Presentado por el Dr. Patrick K. Coussement (Leuven, Bélgica).

#### Objetivos

El SR9010A/ORG31540 es un pentasacárido que inhibe selectivamente el factor Xa y produce una inhibición de la trombina dosis-dependiente. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de este nuevo pentasacárido en combinación con el rt-PA y la aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio, así como determinar el porcentaje de pacientes con flujo TIMI 3 en la arteria relacionada con el infarto a los 90 minutos y a los 6 días, y el efecto de este nuevo fármaco sobre los eventos clínicos y los pa-

rámetros de coagulación. El objetivo principal fue la incidencia del evento combinado formado por el desarrollo de hemorragia intracraneal y transfusión a los 30 días. Los objetivos secundarios fueron la frecuencia de flujo normal (TIMI 3) a los 90 minutos y 6 días y los eventos clínicos a los 30 días.

### Métodos

Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. Se incluyeron 333 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Fueron tratados con rt-PA y aspirina, y posteriormente aleatorizados a tratamiento convencional con heparina no fraccionada durante 48-72 horas o a la administración del pentasacárido a 4, 8 o 12 mg subcutáneos diarios durante 5 días, salvo la primera dosis que se administró de forma intravenosa.

### Resultados

La tasa de pacientes con flujo TIMI 3 fue similar en los pacientes tratados de forma convencional (68%) que en los tratados con SR9010A/ORG31540 (64%;  $p = 0,595$ ) a los 90 minutos y a los 6 días (88 frente al 79%, respectivamente;  $p = 0,177$ ). No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos cardíacos mayores a los 30 días, aunque se observó una tendencia a necesitar menos revascularizaciones urgentes en el grupo tratado con SR9010A/ORG31540 (38,6 frente al 51,2%;  $p = 0,054$ ). La incidencia del evento combinado (hemorragia intracraneal y necesidad de transfusión) fue también similar (6,3% frente al 7,1%).

### Conclusiones

1. La administración asociada a la terapia fibrinolítica estándar de un pentasacárido de síntesis en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST resulta en una tasa similar de flujo TIMI 3 a los 90 minutos y en una tendencia a una tasa superior a los 6 días.

2. El tratamiento con el pentasacárido de síntesis asociado la terapia fibrinolítica administrada en este estudio parece ser seguro, sin observarse un exceso de hemorragias. La incidencia de eventos cardíacos a 30 días fue similar con ambos tratamientos, aunque se observa una tendencia a disminuir la necesidad de revascularizaciones urgentes en los tratados con el pentasacárido.

### **Estudio HART-II: ensayo aleatorio controlado con placebo sobre la utilización de heparina de bajo peso molecular junto a trombólisis con t-PA y aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio**

Presentado por el Dr. Allan Ross (Washington, DC, EE.UU.).

### Objetivos

Comparar la utilización como tratamiento coadyuvante a la fibrinólisis de una heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) con la heparina no fraccionada en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. El objetivo principal del estudio fue evaluar la permeabilidad a los 90 minutos de la arteria relacionada con el infarto y los objetivos secundarios la permeabilidad a los 5-7 días y marcadores de seguridad.

### Métodos

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico e internacional, doble ciego y controlado. Se incluyeron 400 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST y menos de 12 horas de evolución desde el inicio del dolor. Se les administraron 100 mg de t-PA y aspirina y luego fueron aleatorizados a recibir infusión continua intravenosa de heparina no fraccionada (bolo de 5.000 U o 4.000 U si el peso era inferior a 67 kg, seguido de infusión continua 15 U/kg/hora durante 72 horas ajustando por el TTPa) o enoxaparina (30 mg i.v. en bolo seguido de 1 mg/kg cada 12 horas de forma subcutánea). Las características de los pacientes incluidos en cada grupo fueron similares y el tiempo medio entre el inicio del dolor y el tratamiento estuvo por debajo de las 3,5 horas en cada grupo.

### Resultados

La permeabilidad de la arteria (flujo TIMI 2 o 3) a los 90 minutos mostraba una tendencia no significativa a ser superior en los pacientes tratados con enoxaparina (80,1% frente al 75,1%) a expensas fundamentalmente de los pacientes que consiguieron un flujo TIMI 3 (enoxaparina: 52,9% y heparina no fraccionada: 47,6%). La tasa de reoclusión a la semana tendió también a ser inferior en los tratados con enoxaparina (5,9 frente al 9,8%). No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragias intracraneales (1% en ambos grupos) o de transfusiones (5,6% en enoxaparina y 7,1% en heparina no fraccionada), en la mortalidad (5% en ambos grupos a 30 días), ni en la necesidad de intervenciones coronarias urgentes.

### Conclusiones

1. La permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto en los pacientes tratados con enoxaparina fue similar a la obtenida con heparina no fraccionada, observándose una tendencia a una mayor permeabilidad y a una menor tasa de reoclusión en los pacientes que recibieron enoxaparina.

2. La incidencia de eventos cardíacos y hemorrágicos graves fue similar.

3. Los autores del estudio finalizaron señalando que considerando la facilidad de la administración y su potencial coste-efectividad parece razonable reemplazar a la heparina no fraccionada por enoxaparina en el tratamiento coadyuvante tras la fibrinólisis de los pacientes con infarto agudo de miocardio.

**Estudio PARAGON B (The Platelet IIb/IIIa Antagonist for Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in Global Organization Network): Dosificación óptima del antagonista de la glicoproteína IIb/IIIa lamifiban usando algoritmos basados en la función renal en pacientes con síndromes coronarios agudos**

Presentado por el Dr. Robert Harrington (Durham, Carolina del Norte, EE.UU.).

**Objetivos**

Evaluar el efecto del lamifiban administrado con una dosificación óptima sobre la evolución clínica de pacientes con síndrome coronario agudo. El objetivo principal fue un evento combinado compuesto por muerte, infarto y necesidad de revascularización urgente a los 30 días y el principal objetivo secundario fue la combinación de muerte o infarto, también a los 30 días.

**Métodos**

Ensayo clínico aleatorio, multicéntrico e internacional controlado con placebo. Se incluyeron 5.000 pacientes (2.628 pacientes recibieron lamifiban y 2.597 placebo) con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (dolor de inicio hace menos de 12 horas, y cambios electrocardiográficos o marcadores de daño miocárdico positivos). Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con lamifiban (500 µg en bolo e infusión durante 72 horas ajustada a la función renal) o a placebo. Las características de ambos grupos fueron similares. Es necesario destacar que un 25% eran diabéticos, casi el 60% tenían al ingreso infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, un 44% presentaban depresión del segmento ST y un 15% elevación transitoria del ST. En el 90% se utilizó heparina y el 65% fueron sometidos a un cateterismo cardíaco, de los cuales el 27-28% requirieron una intervención coronaria percutánea (el 75% de ellas con *stent*) y el 15% cirugía coronaria.

**Resultados**

Los resultados a 30 días se exponen en la tabla adjunta:

	Placebo	Lamifiban	p
Muerte + infarto + revascularización urgente	12,8	11,8	0,329
Muerte + infarto	11,5	10,6	0,320
Muerte	3,3	2,4	0,487
Infarto	9,8	8,8	0,274
Hemorragias intermedias	11,5	14	0,002

En el análisis de ciertos subgrupos se objetivó beneficio del tratamiento con lamifiban en la incidencia del evento combinado muerte, infarto y necesidad de revascularización urgente. Estos grupos fueron los que requirieron intervención precoz durante la infusión del fármaco y los pacientes con troponina T positiva (11% frente al 19%;  $p = 0,018$ ).

**Conclusiones**

1. La incidencia de infarto de miocardio o muerte en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST continúa siendo alta, a pesar de los avances terapéuticos aplicados.

2. La administración de lamifiban no mejoró la incidencia del evento combinado muerte, infarto y revascularización urgente, pero incrementó las hemorragias intermedias reflejando la actividad biológica.

3. El subgrupo, predefinido en el diseño del estudio, de pacientes con troponina T alta se benefició de la administración de lamifiban.

4. Otro subgrupo de pacientes cuya evolución fue más favorable con lamifiban fue el de los que fueron sometidos a angioplastia durante el tratamiento, si bien esta observación hay que tomarla con precaución ya que este análisis no fue preespecificado y la asignación de la intervención fue no aleatoria.

**Estudio 2nd Symphony: estudio aleatorizado que compara el sibrafiban (un antagonista de los receptores IIb/IIIa; con y sin aspirina frente a aspirina tras síndromes coronarios agudos)**

Fue presentado por la Dra. Kristin Newby (Durham, NC, EE.UU.).

**Objetivos**

Comparar la eficacia en pacientes con síndrome coronario agudo de tres estrategias terapéuticas: 1) la combinación de aspirina y sibrafiban a bajas dosis; 2) sólo aspirina, y 3) sibrafiban a altas dosis sin aspirina. El objetivo principal fue un evento combinado formado por la combinación de muerte, infarto o isquemia severa recurrente. Los objetivos secundarios incluyeron la incidencia de isquemia coronaria reversible, necesidad de revascularización coronaria, rehospitalizaciones, incidencia de accidentes cerebrovasculares y hemorragias.

## Métodos

Es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, doble ciego y aleatorizado. Tras conocerse los resultados del estudio SYMPHONY 1, en el que no había diferencias significativas en la evolución de los pacientes tratados con sibráfiban con relación con los tratados con aspirina, e incluso sugirió una tendencia a mayor mortalidad e incidencia de infarto, el promotor del estudio finalizó el mismo tras haber incluido a más de 6.000 pacientes. En concreto se incluyeron 6.671 pacientes en los 7 días de haber sido diagnosticados de síndrome coronario agudo estabilizado. Éstos se aleatorizaron a aspirina (160 mg), sibráfiban a dosis bajas más aspirina o a sibráfiban a dosis altas.

## Resultados

Los resultados a los 90 días se exponen en la tabla adjunta:

	Aspirina (%)	Sibráfiban + aspirina (%)	Sibráfiban (alta dosis) (%)	p
Muerte + infarto-isquemia recurrente	9,3	9,2	10,6	NS
Muerte + infarto	6,1	6,8	8,6	< 0,05
Muerte	1,3	1,7	2,4	< 0,05
Reinfarto	5,3	5,3	6,9	< 0,05
Necesidad de revascularización	25,3	24,2	24,7	NS
Hemorragia mayor	4	5,7	4,6	NS
Hemorragia menor	10,5	19,9	20,9	< 0,05
Trombosis de <i>stent</i>	4	3,9	6,4	< 0,05

## Conclusiones

1. La combinación de sibráfiban a bajas dosis con aspirina no es más eficaz en el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo que la aspirina sólo en la evaluación realizada a los 90 días. Esta combinación se asocia a un incremento de las complicaciones hemorrágicas.

2. El uso en estos pacientes de sibráfiban a dosis altas está asociado a un incremento en la mortalidad y en la incidencia de reinfartos.

### Estudio ALKK (The post-infarct PTCA Study of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte): Estudio aleatorizado que compara la angioplastia del vaso relacionado con el infarto y el tratamiento médico en supervivientes estables tras un infarto agudo de miocardio

Presentado por el Dr. Karl-Ludwig Neuhaus (Kassel, Alemania).

## Objetivos

Comparar la evolución clínica de dos estrategias de tratamiento en pacientes asintomáticos supervivientes a un infarto de miocardio (realización de una angioplastia o tratamiento médico). El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de eventos al año. Los objetivos secundarios incluyeron la incidencia de muerte, reinfarto, necesidad de nueva angioplastia, necesidad de cirugía coronaria y hospitalizaciones al año.

## Métodos

Ensayo clínico aleatorizado prospectivo multicéntrico nacional y abierto. Se calculó que se precisaba una muestra de 710 pacientes (355 por grupo), pero el estudio se suspendió cuando sólo estaban incluidos 300 pacientes por una disminución muy importante en el reclutamiento en el año 1997. Por tanto, se incluyeron entre agosto de 1994 y septiembre de 1997 en el estudio 300 pacientes con un infarto de miocardio reciente (1-6 semanas) sin angina o a con angina leve y con enfermedad de un vaso (responsable del infarto). Se aleatorizaron a angioplastia o a continuar con el tratamiento médico habitual. Los dos grupos no fueron similares porque la prevalencia de hipertensión en el grupo tratado médicamente fue superior (46 frente al 32%,  $p = 0,02$ ) y un mayor número de pacientes en el grupo tratado con angioplastia recibieron tratamiento fibrinolítico (63 frente al 50%;  $p = 0,03$ ). El resto de las características clínicas y angiográficas de los dos grupos fue similar. La tasa de éxito de angioplastia en los pacientes asignados a este grupo fue del 86% y sólo se utilizó *stent* en el 17,4% de éstas.

## Resultados

Los resultados al año figuran en la tabla adjunta:

	Angioplastia (%)	Tratamiento Médico (%)	p
Mortalidad	1	4	NS
Reinfarto	4	6	NS
Reangioplastia	8	29	0,03
Cirugía coronaria	1	4	NS
Reingreso hospitalario	6	12	NS
Supervivencia libre de eventos	90	82	0,06

En el seguimiento efectuado a los 4,5 años la mortalidad tendió a ser inferior en los pacientes asignados a tratamiento con angioplastia (5,3 frente al 10,7%;  $p = NS$ ), así como la supervivencia libre de eventos (67 frente al 76%;  $p = 0,1$ ). Los pacientes asignados a tratamiento con angioplastia tuvieron una menor necesi-

dad de nitratos en el seguimiento (38 frente al 67%;  $p = 0,001$ ).

### Conclusión

Resulta difícil realizar un ensayo clínico de estas características en estos pacientes por la tendencia a que los pacientes y los médicos introduzcan sesgos.

Los resultados al año muestran una tendencia no significativa estimada del 45% en la reducción de eventos en el grupo tratado con angioplastia.

A largo plazo también hubo una tendencia no significativa a mejorar la supervivencia libre de eventos en los pacientes asignados a angioplastia coronaria.

### Estudio ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrelin Therapy): Estudio sobre el uso de altas dosis de eptifibatide (integrelin) en angioplastia con implante electivo de *stent*

Presentado por el Dr. James E. Tcheng (Durham, Carolina del Norte, EE.UU.).

### Objetivos

Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con un nuevo régimen de eptifibatide a dosis altas en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea. Se consideró también como un objetivo del estudio que fuera representativo de la práctica intervencionista coronaria actual para conseguir una validez externa máxima. Así, podían ser incluidos todos los pacientes sometidos a angioplastia con *stent*, cualquiera que fuera el tipo, y los tratamientos coadyuvantes se diseñaron para que recogieran los avances más recientes (p. ej., clopidogrel y la administración de heparina a bajas dosis). Con esto se pretendía conseguir que se pudieran incluir más del 75% de los pacientes sometidos a revascularización percutánea en el momento actual. El objetivo principal del estudio fue la incidencia a las 48 horas del evento combinado de muerte, infarto de miocardio (CK > 2-3 veces el límite normal), necesidad de revascularización urgente o de tratamiento de «rescate» con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. El objetivo secundario fue la incidencia del evento combinado muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días.

### Métodos

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo y multicéntrico. Se calculó un tamaño de la muestra por el que se debían incluir 2.400 pacientes, pero, tras realizar un análisis intermedio el Comité de Monitorización de Datos y Seguridad decidió el 4

de febrero del 2000 suspender el estudio basándose en que se detectó una reducción del riesgo relativo del 43% en la incidencia de muerte o reinfarto a las 48 horas con persistencia de esta disminución del riesgo a los 30 días. Se incluyeron 2.064 pacientes que iban a ser sometidos a una angioplastia con implante de *stent* de forma planificada en una arteria nativa. Se excluyeron los pacientes con infarto agudo, angina inestable no controlada que requería utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, o pacientes con lesiones situadas en injertos venosos. Tras ser sometidos a aleatorización fueron asignados a tratamiento con eptifibatide (180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en bolo seguidos de una infusión a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante 18-24 horas y de un segundo bolo a los 10 minutos del inicio de la infusión de 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) o a placebo. Además, los pacientes recibieron un bolo de heparina de 60 U por kg y aspirina y una tienopiridina. Las características clínicas fueron similares entre ambos grupos. Un tercio de los pacientes tenían infarto previo, un cuarto tenían historia de una angioplastia previa, en la mitad se indicó por angina inestable y se realizó implante de *stent* en el 96% de los pacientes.

### Resultados

Los resultados a las 48 horas se resumen en la tabla:

	Grupo control	Grupo eptifibatide	p
Muerte + infarto + revascularización urgente o necesidad de uso de inhibidores IIb/IIIa	10,5%	6,6%	0,0015
Mortalidad + infarto	9,2%	5,4%	0,0013
Muerte + infarto de miocardio extenso	5,1%	3,4%	0,053
Infarto de miocardio	9%	5,4%	0,0015
Mortalidad	0,2	0,1	NS

Se obtuvo un mayor beneficio en los pacientes diabéticos (reducción de riesgo relativo del 42%), mujeres (reducción del riesgo relativo del 56%). Hubo un exceso ligero de hemorragias en el grupo tratado con eptifibatide (hemorragia mayor: 1,4 frente al 0,4, hemorragias menores: 2,8 frente al 1,8%). No hubo hemorragias intracraneales o trombocitopenias.

### Conclusiones

1. La utilización como terapia coadyuvante del eptifibatide en la angioplastia con *stent* se asocia a una significativa reducción del 37% en el riesgo de ocurrencia del evento combinado principal. Este beneficio fue consistentemente observado en todos los componentes del evento combinado: reducción de la mortalidad 50% (NS), infarto de miocardio del 40%, de la necesidad de revascularización urgente del 40% y del uso de inhibidores IIb/IIIa del 52%

2. El uso de eptifibatide se acompañó de un ligero aumento de las hemorragias, principalmente en el lugar de la punción.

### **Estudio OPTIME-CHF (Outcome of a Prospective trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure)**

Presentado por el Dr. Mihai Gheorghide (Chicago, Illinois, EE.UU.).

#### *Objetivos*

Evaluar, en pacientes ingresados con una reagudización de su insuficiencia cardíaca crónica que no requieran tratamiento inotrópico o presor, si el tratamiento intravenoso con milrinona asociado al mejor tratamiento convencional reduce el número de días de hospitalización por causa cardiovascular a medio plazo (60 días). El objetivo principal del estudio fue el número de días de hospitalización por causa cardiovascular en los 60 días siguientes al tratamiento. Los objetivos secundarios fueron la evaluación de la mejoría subjetiva, la duración de la hospitalización inicial, el fracaso del tratamiento en las siguientes 48 horas al inicio, el tiempo y la proporción de pacientes en los que se consigue la dosis adecuada de inhibidores de la enzima convertidora, y la mortalidad y eventos adversos.

#### *Métodos*

Ensayo clínico prospectivo, doble ciego controlado con placebo desarrollado en 78 centros de los EE.UU. Se incluyeron 951 pacientes que ingresaron por una reagudización de su insuficiencia cardíaca crónica con una fracción de eyección < 40% y que no requerían al ingreso medicación inotrópica, no había evidencia de isquemia asociada, tenían una presión arterial > 80 mmHg o < 150 mmHg y no tenían fibrilación auricular con respuesta ventricular mal controlada (> 110 lat/min) o arritmias ventriculares sostenidas. Los pacientes fueron aleatorizados en las primeras 48 horas del ingreso a tratamiento con milrinona intravenosa (n = 477, 0,6 µg/kg/min sin bolo) o a placebo (n = 472) durante 48 horas. Las características de los pacientes de ambos grupos fueron similares. Destacamos que la edad media fue de 65 años, el 48% tenían infarto previo, la etiología de la disfunción ventricular era idiopática en aproximadamente el 50% y, también, un 50% de los pacientes estaban en clase funcional III o IV. La fracción de eyección media fue del 23%, y el 70% de los pacientes estaba en tratamiento con digoxina y inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, el 90% tomaban diuréticos y el 20% betabloqueantes, aproximadamente.

### *Resultados*

El número de días de hospitalización en los 60 días siguientes al ingreso (objetivo principal) fue similar en los dos grupos (milrinona: 12,3 días; placebo: 12,5 días; p = 0,714). La proporción de pacientes en los que se pudo prescribir la dosis óptima de inhibidores de la enzima convertidora al alta fue también similar (milrinona: 35,8%; placebo: 40,9%; p = NS). Tampoco hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ni en términos de progresión del tratamiento (milrinona: 7,9%; placebo: 6,6%; p = 0,536). El grupo tratado con milrinona tuvo más complicaciones (milrinona: 12,6%; placebo: 2,1%; p < 0,001) relacionadas con un aumento en el número de episodios de fibrilación auricular desencadenados por el tratamiento (milrinona: 4,6%; placebo: 1,5%; p = 0,004), desarrollo de hipotensión (milrinona: 10,7%; placebo: 3,2%; p < 0,001) y una tendencia a ser más frecuentes los infartos de miocardio (milrinona: 1,5%; placebo: 0,4%; p = 0,178). La mortalidad no fue diferente.

#### *Conclusión*

El tratamiento con milrinona intravenosa añadido al tratamiento convencional óptimo no se asoció a ningún beneficio en los pacientes ingresados por reagudización de su insuficiencia cardíaca que no requerían tratamiento inotrópico o presor.

### **Estudio PRAISE-2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation)**

Presentado por el Dr. Milton Packer (Nueva York, EE.UU.).

#### *Objetivos*

El estudio PRAISE 1 mostró una sorprendente y significativa disminución de la mortalidad (46%) y de la incidencia del evento formado por la mortalidad total y morbilidad cardiovascular (31%) en los pacientes tratados con amlodipino con miocardiopatía no isquémica. El objetivo del estudio PRAISE-2 fue evaluar y confirmar este hallazgo de forma prospectiva y específica.

#### *Métodos*

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo y multicéntrico. El tamaño de la muestra se definió como el necesario hasta que se produjeran 263 muertes en el grupo placebo y requirió 48 meses. Se incluyeron un total de 1.652 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica por miocardiopatía no isquémica en clase funcional III o IV a pesar de tratamiento

con diuréticos, digoxina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y función ventricular < 30%. Estos pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con amlodipino (se inició con 5 mg al día y se incrementó a 10 mg a las 2 semanas) o a placebo. Las características de los pacientes de ambos grupos fueron similares.

### Resultados

No hubo diferencias en la mortalidad total entre los dos grupos (placebo: 31,7%, amlodipino: 33,7%;  $p = 0,32$ ). Incorporando a los pacientes del estudio PRAISE-1 tampoco se observaron diferencias significativas (placebo: 34%; amlodipino: 33,4%;  $p = 0,81$ ).

### Conclusiones

1. El estudio PRAISE-2 no confirmó la mejoría en la supervivencia de los pacientes con miocardiopatía no isquémica observada en el estudio PRAISE-1. El beneficio en la supervivencia observado en el PRAISE-1 probablemente fue debido al azar.

2. El resultado combinado de los dos estudios PRAISE indica que el tratamiento a largo plazo con amlodipino no es ni beneficioso ni peligroso en pacientes con insuficiencia cardíaca.

3. Los resultados de un ensayo clínico aislado representan probablemente la verdad si son consecuencia de la hipótesis principal, se asocian a valores de  $p$  pequeños y a estrechos intervalos de confianza y son concordantes con los resultados de otros ensayos clínicos.

### Estudio BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation): Resultados a 7 años según el tratamiento asignado y la presencia de diabetes mellitus en el estudio BARI

Los resultados fueron presentados por la Dra. Katherine M. Detre (Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.).

### Objetivos y diseño

El estudio BARI fue el ensayo clínico más importante diseñado para comparar la angioplastia coronaria frente a la cirugía en pacientes con enfermedad multivascular. Se evaluaron más de 12.000 pacientes de los cuales finalmente se incluyeron 900. El estudio no encontró diferencias significativas en la mortalidad a los 5 años (cirugía 86,3%; angioplastia: 86,3%;  $p = 0,19$ ). Los pacientes asignados a cirugía tuvieron una mayor incidencia de infarto con onda Q, pero una menor necesidad de nuevos procedimientos de revascularización (cirugía 8%; angioplastia: 54,5%). En el subgrupo de diabéticos la supervivencia a los 5 años fue significati-

vamente superior en los pacientes asignados a cirugía frente a los que fueron tratados con angioplastia (cirugía 65,5%; angioplastia: 80,6%;  $p = 0,003$ ). Esta mayor supervivencia del grupo diabético tratado con cirugía se produjo a expensas de aquellos en los que se realizó un injerto mamario coronario.

### Métodos

Seguimiento a 7 años de los pacientes incluidos en el estudio BARI (ensayo clínico aleatorizado multicéntrico e internacional).

### Resultados

La supervivencia a 7 años fue significativamente superior en los pacientes asignados a tratamiento quirúrgico frente a angioplastia (cirugía 84,4%; angioplastia: 80,9%;  $p = 0,043$ ). Esta diferencia parece relacionarse con una mayor supervivencia de los diabéticos operados. La supervivencia de los no diabéticos fue similar con ambas estrategias de tratamiento (cirugía 86,4%; angioplastia: 86,8%); sin embargo, la supervivencia en los diabéticos operados fue superior a los tratados con angioplastia (cirugía 76,4%; angioplastia: 55,7%;  $p = 0,0011$ ). Los diabéticos insulino-dependientes fueron el subgrupo con peor evolución. La supervivencia de estos pacientes comparados con los diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes orales fue menor tanto si fueron operados (insulino-dependientes: 67,6% y no insulino-dependientes: 84,1%) o tratados con angioplastia (insulino-dependientes: 49,4% y no insulino-dependientes: 60,6%).

En cuanto a la supervivencia sin infarto de miocardio con onda Q, los resultados fueron similares. No hubo diferencias significativas a 7 años entre cirugía y angioplastia, pero en los diabéticos la supervivencia sin infarto fue menor (50 frente al 65,2%;  $p = 0,049$ ). La clínica de angina fue similar entre los dos grupos a los 7 años, pero la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fue significativamente inferior en los tratados con cirugía (13,1 frente al 60%). En los diabéticos tratados con angioplastia sólo un 30% de ellos no requirió cirugía coronaria o angioplastia.

### Conclusiones

1. Los pacientes con enfermedad coronaria multivascular sintomática sin diabetes tratados con angioplastia tienen una supervivencia similar a los 7 años que los sometidos a cirugía.

2. Los diabéticos con enfermedad multivascular obtienen una mayor beneficio, incluso en términos de supervivencia, con la cirugía que con la angioplastia.

3. El pronóstico de los pacientes diabéticos insulino-dependientes es peor tanto con cirugía como con angioplastia.

## **Evolución a 15 años tras sustitución valvular con bioprótesis frente a prótesis mecánica: informe final del Department of Veterans' Affairs Randomized Trial of Valvular Heart Disease**

Fue presentado por el Dr. S.H. Rahimtoola (Los Ángeles, California, EE.UU.).

### *Objetivos y diseño*

El diseño del estudio es el de un ensayo clínico abierto aleatorizado y multicéntrico, cuyo objetivo fue comparar la evolución de los pacientes con enfermedad valvular cardíaca e indicación de sustitución según se implantase una bioprótesis (Hancock porcina) o una prótesis mecánica (Bjork-Shiley de disco esférico).

### *Métodos*

El estudio comenzó en 1977 y se incluyeron 575 pacientes que fueron aleatorizados a implantar una bioprótesis o una prótesis mecánica. En 394 la sustitución afectó a la válvula aórtica y en 181 se realizó sobre la válvula mitral. Se dispuso de seguimiento completo en el 97% de los pacientes. Éstos se caracterizaron por un perfil de riesgo alto: edad media superior a 50 años, alta incidencia de tabaquismo, fibrilación auricular, clase funcional III o IV, hipertensión, insuficiencia renal y enfermedad coronaria.

### *Resultados*

En los pacientes sometidos a sustitución valvular mitral no hubo diferencias en la mortalidad a los 15 años entre los que recibieron una bioprótesis o una prótesis mecánica. En ambos grupos la mortalidad fue alta (en torno al 80%) probablemente en relación al perfil de riesgo desfavorable de los pacientes. En los pacientes con sustitución valvular aórtica la mortalidad fue significativamente inferior en los pacientes con prótesis mecánica (66% frente al 79%;  $p = 0,02$ ). La diferencia de mortalidad fue observada a partir de los 10 años. La válvula reemplazada fue la causa de la muerte en el 57% de los pacientes con bioprótesis mitrales y en 44% de los portadores de prótesis mecánicas. En los pacientes con sustitución valvular aórtica la válvula protésica fue la causa de la muerte en el 40% de los casos. La disfunción primaria de la prótesis fue excepcional en las prótesis mecánicas y significativamente alta en las bioprótesis. Las bioprótesis mitrales comenzaron a fallar a partir de los 5 años y a los 15 años más del 40% habían disfuncionado. Las bioprótesis aórticas comenzaron a fallar a los 9 años, y a los 15 disfuncionaban el 26%. La disfunción de la bioprótesis aórtica fue más frecuente en los menores de 65 años (26%) que en los mayores (9%). No hubo diferencias

en la incidencia de embolismos sistémicos, trombosis valvular, endocarditis o complicaciones relacionadas con la válvula.

### *Conclusiones*

1. No se detectaron diferencias en la mortalidad global a 15 años entre los portadores de prótesis mecánicas o bioprótesis considerando globalmente todos los pacientes.
2. La utilización de prótesis mecánicas en posición aórtica en lugar de bioprótesis resultó en una menor mortalidad a 15 años, produciéndose la diferencia a partir de los 10 años.
3. La disfunción primaria de la válvula es muy frecuente en las bioprótesis y excepcional en las mecánicas.
4. Los pacientes menores de 65 años portadores de bioprótesis en posición aórtica tiene una mayor incidencia de disfunción valvular que los mayores de 65 años.
5. No hubo diferencias en la incidencia de embolismos, endocarditis y complicaciones relacionadas con las válvulas entre los pacientes portadores de los dos tipos de prótesis.

## **Estudio ACUTE 1 (Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Multicenter Study): Evolución clínica a las 8 semanas**

Este estudio fue presentado por el Dr. Allan Klein (Cleveland, Ohio, EE.UU.).

### *Objetivos*

Comparar prospectivamente, en pacientes con fibrilación auricular con indicación de cardioversión una estrategia guiada con ecocardiografía transesofágica y anticoagulación de corta duración con la terapia convencional. El objetivo principal fue la incidencia de accidente cerebrovascular o embolismo periférico y el objetivo secundario la mortalidad de cualquier causa, la incidencia de hemorragias mayores o menores, la clase funcional y el éxito en la persistencia en ritmo sinusal.

### *Métodos*

El estudio fue un ensayo clínico abierto, prospectivo, aleatorizado y controlado surgido por iniciativa de los investigadores y sin soporte comercial. Se calculó un tamaño de la muestra de 2.900 pacientes, pero en el análisis intermedio realizado al incluirse a los primeros 1.000 pacientes el Comité de Monitorización de la Seguridad decidió suspender el ensayo por la baja tasa de reclutamiento y por problemas financieros. Se in-

cluyeron 1.222 pacientes con fibrilación auricular de más de 48 horas de evolución en los que se indicó cardioversión no anticoagulados en el momento de la evaluación. Los pacientes fueron aleatorizados a la terapia convencional (n = 603, estrategia: 3 semanas de anticoagulación seguido de cardioversión y 4 semanas posteriores de anticoagulación) o a una estrategia guiada con ecocardiografía transesofágica (n = 619). Ésta consistió en anticoagular a los pacientes inmediatamente y hacer un ecocardiograma transesofágico. Si no había trombos en la aurícula izquierda se cardiovertía y se mantenía la anticoagulación 4 semanas más. Si había trombos el paciente era anticoagulado y a las 3 semanas se repetía el ecocardiograma. De los 619 pacientes asignados a esta estrategia, en 68 no se realizó el ecocardiograma y de los que se realizó en 124 no se cardiovertieron (71 por presencia de trombo y 31 por reversión espontánea). Al final se realizó la cardioversión a 427 pacientes y se obtuvo éxito en 344. De los 603 pacientes asignados a la terapia convencional no se realizó la cardioversión en 236 (reversión espontánea en 124, INR no terapéutico en 24) y sí se efectuó en 367 pacientes. Se tuvo éxito en 293. Las características de los pacientes asignados a cada grupo fueron similares. La edad media fue de 65 años y el tiempo medio estimado en fibrilación auricular de 13 días.

### Resultados

No se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia del evento combinado de accidente cerebrovascular o embolismo periférico (eco transesofágico: 0,81%; tratamiento convencional: 0,5%; p = 0,501). Hubo una tendencia a un mayor número de hemorragias mayores y menores en el grupo de tratamiento convencional (hemorragias mayores 1,5% frente al 0,81; p = 0,261; hemorragias menores 4% frente al 2,3%; p = 0,084). Considerando globalmente todas las hemorragias la incidencia fue menor en el grupo de estrategia guiada por ecocardiografía (3,1% frente al 5,5%; p = 0,025). Sin embargo, hubo una tendencia a una mayor mortalidad global en el grupo guiado por ecocardiografía (2,42 frente al 1%; p = 0,055), aunque la mortalidad cardíaca fue similar (1,29% frente al 0,66%; p = 0,265). A las 8 semanas había la misma proporción de pacientes en ritmo sinusal en los dos grupos (ecocardiograma: 52,7%, tratamiento convencional: 50,4%; p = 0,431). Tampoco difirió la clase funcional.

### Conclusiones

1. Este estudio mostró una incidencia de embolismo menor a la esperada (0,65%) y una tasa de hemorragias mayor a la esperada (4,2%).

2. La estrategia que contempla la guía con ecocardiograma no redujo el riesgo de embolismos, pero sí la

incidencia de hemorragias, y aunque permitió una más temprana cardioversión no varió la proporción de pacientes en ritmo sinusal a las 8 semanas. No hubo diferencias en la mortalidad cardíaca entre ambas estrategias.

3. Estos resultados sugieren que se puede utilizar la estrategia guiada por ecocardiografía para realizar más precozmente la cardioversión con menos complicaciones hemorrágicas.

### Estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial): resultados intermedios relativos a la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes hipertensos en la comparación de la administración aleatoria de doxazosina frente a clortalidona

Fue presentado por el Dr. Barry Davis (Winstom-Salem, Carolina del Norte, EE.UU.).

#### Diseño, objetivos y métodos

El estudio ALLHAT es un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que incluye más de 42.000 pacientes hipertensos de alto riesgo (edad > 55 años y otro factor de riesgo coronario de los siguientes: infarto previo, accidente cerebrovascular, cirugía de revascularización, otra enfermedad arteriosclerótica cardiovascular documentada, depresión de ST o inversión de T, diabetes tipo II, HDL < 35 mg/dl, hipertrofia ventricular izquierda en el eco o electrocardiograma y tabaquismo). Su objetivo es doble: 1) valorar la capacidad de reducir la incidencia de infarto de miocardio y otras formas de expresión de la cardiopatía isquémica de una serie de fármacos que incluyen un calcioantagonista (amlodipino), un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (lisinopril) y un alfabloqueante (doxazosina) comparado con un diurético (clortalidona), y 2) evaluar si la pravastatina en pacientes hipertensos con hipercolesterolemia moderada reduce los eventos cardíacos comparada con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los 4 tratamientos antihipertensivos y los que podían entrar a formar parte del estudio de prevención de eventos con terapia hipocolesterolemizante fueron aleatorizados a pravastatina o placebo. Se ha planeado un seguimiento de 4-8 años y el estudio está actualmente en marcha. El objetivo principal es el desarrollo de infarto de miocardio y los objetivos secundarios incluyen mortalidad total, incidencia de accidente cerebrovascular, un evento múltiple (formado por infarto nofatal, muerte, revascularización coronaria y hospitalización por angina) y otro evento múltiple más amplio que incluye enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica. El 24 de

enero del 2000 un comité independiente recomendó terminar el grupo que comparaba doxazosina con clortalidona por la ausencia de beneficio en el evento principal y por un exceso del 25% en la incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con doxazosina.

### Resultados

Se aleatorizaron 9.067 pacientes a tratamiento con doxazosina y 15.268 a tratamiento con clortalidona. A los 4 años de seguimiento la presión sistólica media (doxazosina: 135 mmHg y clortalidona: 137 mmHg) y la diastólica fueron similares en los dos grupos. No hubo diferencias significativas en el evento principal ni en la incidencia de eventos isquémicos coronarios (RR 1,03; IC del 95%, 0,0-1,17). Sin embargo, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares de la doxazosina fue 1,25 (IC del 95%, 1,17-1,33) en relación con la clortalidona debido fundamentalmente a un incremento en el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca (2,04; IC del 95%, 1,79-2,32). Excluyendo la insuficiencia cardíaca del evento combinado cardiovascular persistía un incremento significativo de eventos de un 13%. También la incidencia de accidentes cerebrovasculares fue superior en los pacientes tratados con doxazosina (RR = 1,19; IC del 95%, 1,01-1,4).

### Conclusiones

La doxazosina, aunque consiguió un control de la presión arterial similar a la clortalidona, está asociada a un mayor número de eventos cardiovasculares que la clortalidona a 4 años cuando se usa en el tratamiento de hipertensos de alto riesgo. Por tanto, la doxazosina no puede ser recomendada con un fármaco de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.

### Revascularización transmiocárdica percutánea frente a tratamiento médico en pacientes con angina refractaria: seguimiento a un año

Presentado por el Dr. Emerson C. Perin (Houston, Texas, EE.UU.).

#### Objetivo

Comparar el tratamiento médico máximo con la revascularización percutánea transmiocárdica en pacientes con angina refractaria. El objetivo principal fue la evaluación de la tolerancia al ejercicio.

#### Métodos

Ensayo clínico abierto aleatorizado. Se incluyeron 325 pacientes que fueron aleatorizados y 163 se asig-

naron al grupo tratado con revascularización transmiocárdica y 162 al grupo de tratamiento médico. Los pacientes incluidos tenían angina en clase funcional III o IV con tratamiento máximo, no eran revascularizables, tenían una fracción de eyección superior al 30%, presentaban angina durante la prueba de esfuerzo y el espesor de la pared era superior a 9 mm. Se utilizó el sistema de revascularización transmiocárdica desarrollado por Guidant®. Las características basales de los pacientes fueron similares. Entre éstas destacaba un porcentaje de diabéticos del 46-48% y la edad media fue de 63 años.

### Resultados

En los pacientes asignados al grupo de revascularización transmiocárdica el número de aplicaciones medio fue de  $19 \pm 7$  y el tiempo medio del procedimiento de  $85 \pm 47$  minutos. Un paciente falleció durante el procedimiento, el 3,7% desarrolló taponamiento cardíaco, el 0,6% un accidente cerebrovascular y el 0,6% un infarto de miocardio, de forma que el porcentaje de complicaciones totales fue de 4,3%. Además, un 4,9% de los pacientes presentó un infarto de miocardio sin onda Q. En cuanto a la evolución al año los pacientes tratados con revascularización transmiocárdica presentaron una mejoría significativa de su clase funcional (el 55% estaba en clase I o II, frente a sólo el 32% en los tratados médicamente;  $p = 0,001$ ) y una mejoría del tiempo de ejercicio en relación con los asignados a tratamiento médico. La incidencia al año de muerte (8 frente al 6,2%), infarto de miocardio con onda Q (1,2 frente al 1,2%) o sin onda Q (7,4 frente al 3,1%) y la necesidad de rehospitalización fueron similares en el grupo en el que se utilizó revascularización transmiocárdica en relación con el grupo de tratamiento médico.

### Conclusiones

1. La revascularización percutánea transmiocárdica con láser es una técnica aceptablemente segura y factible.

2. Esta técnica en los pacientes incluidos en este estudio mejoró su clase funcional y el tiempo de ejercicio. Por tanto, en términos clínicos, es beneficiosa en los pacientes con angina en clase funcional III o IV sin otras alternativas terapéuticas.

### Estudio FIRST: estudio fase II, multicéntrico, de búsqueda de dosis, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, farmacocinética y eficacia del rFGF (recombinant fibroblast Growth factor) en pacientes con enfermedad coronaria

Presentado por el Dr. Michael Simons (Boston, MA, EE.UU.).

### Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la administración intracoronaria del rFGF en relación con placebo en pacientes con angina severa refractaria a tratamiento médico máximo y a la mejor revascularización posible. El objetivo principal fueron los cambios en los parámetros de la prueba de esfuerzo a 90 días y los objetivos secundarios el cambio en la prueba de esfuerzo a los 180 días, el cambio en la calidad de vida y en el área isquémica en riesgo valorada isotópicamente.

### Métodos

Ensayo clínico multicéntrico doble ciego controlado con placebo. Se incluyeron 337 pacientes desde el 30 de octubre de 1998 y el 30 de septiembre de 1999 con angina refractaria no revascularizables con fracción de eyección > 30% y con defectos isquémicos en los estudios isotópicos capaces de hacer una prueba de esfuerzo. Los pacientes fueron aleatorizados a placebo o 3 dosis de rFGF (0,3, 3 y 30 µg/kg).

### Resultados

La incidencia de eventos adversos graves y otros parámetros relativos a la seguridad fue similar. No hubo diferencias en el objetivo principal (tiempo de ejercicio a los 90 días), pero los pacientes asignados a recibir rFGF mejoraron sintomáticamente de acuerdo con el cuestionario de angina de Seattle. El análisis *post hoc* mostró que los pacientes más ancianos y más sintomáticos eran los que más se beneficiaban.

### Conclusiones

La terapia intracoronaria con rFGF ha demostrado en este estudio ser segura, pero no ha sido capaz de demostrar que es capaz de mejorar el tiempo de ejercicio. Sin embargo, los pacientes que recibieron rFGF tuvieron menos episodios de angina ( $p = 0,017$ ) y mostraron una tendencia a mejorar la clase funcional. La mejor respuesta se obtuvo con la dosis de 3 µg/kg. Se necesitan más estudios que evalúen de forma definitiva la eficacia de esta nueva estrategia terapéutica.

### Estudio START (<sup>99</sup>Sr Treatment of Angiographic Restenosis Trial): Evolución angiográfica y clínica tardía de la reestenosis intra-*stent* tras tratamiento con radiación beta (<sup>99</sup>Sr/90Y)

Fue presentado por el Dr. Jeffrey J. Popma (Boston, MA, EE.UU.).

### Objetivos

Valorar la seguridad y eficacia de la braquiterapia con radiación beta (<sup>99</sup>Sr) en la reestenosis intra-*stent*. El objetivo principal fue la necesidad de revascularización del vaso tratado a los 8 meses y los objetivos secundarios la evolución angiográfica y la tasa de eventos adversos cardíacos mayores a los 8 meses.

### Métodos

Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado controlado con placebo. Se aleatorizaron 476 pacientes (radiación beta: 244 pacientes y placebo: 232 pacientes) con reestenosis intra-*stent* y enfermedad de un vaso a recibir radiación beta con el sistema betaCath o placebo tras completar la angioplastia (se utilizó *stent* en el 21-22% de los casos). La dosis fue de 16 Gy en las arterias de 2,7 a 3,3 mm de diámetro y de 20 Gy en las superiores a 3,3 mm.

### Resultados

Se obtuvo el éxito en el 97% de los procedimientos. La necesidad de revascularización del vaso tratado fue significativamente inferior (reducción del 34%) en los pacientes asignados a la braquiterapia (radiación beta: 16% y placebo: 24%;  $p = 0,003$ ), así como la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (18 frente al 26%; RRR 31%;  $p = 0,03$ ). La incidencia de reestenosis angiográfica fue, también, menor en el grupo asignado a radioterapia, tanto en el *stent* (14 frente al 41% RRR 66%;  $p < 0,001$ ) como en toda la lesión (28 frente al 45%; RRR 36%). La incidencia de muerte o infarto de miocardio fue similar en los dos grupos a los 8 meses y no se detectaron trombosis agudas a partir del mes, aunque se observan un 4% de oclusiones totales.

### Conclusiones

En este ensayo clínico en el que destaca el bajo uso de *stent* (21%) y una terapia antiplaquetaria prolongada, la braquiterapia con radiación beta reduce la reestenosis angiográfica en la zona del *stent* y en toda la lesión, se asocia a una tasa de éxito clínico alta y a los 8 meses disminuye la necesidad de revascularización de la lesión y el vaso tratado, así como la incidencia de eventos adversos cardíacos mayores.

### Estudio ASIS (Assesing Safety and Efficacy of FFR-FVlla in PTCA): Primera investigación clínica de un inhibidor del factor tisular administrado durante la revascularización percutánea

Presentado por el Dr. Michael Lincoff (Cleveland, Ohio, EE.UU.).

### Objetivo

Comparar la eficacia con heparina y encontrar la mejor dosis con y sin heparina del FFR-rFVIIIa en pacientes sometidos a angioplastia.

### Métodos

Ensayo clínico multicéntrico e internacional de eficacia y cálculo de dosis aleatorizado y doble ciego. Se aleatorizaron 491 pacientes que iban a ser sometidos a angioplastia de cualquier tipo excluyendo por angina inestable de menos de 24 horas de evolución o infarto de miocardio, a placebo o a 7 estrategias de administración del FFR-rFVIIa con y sin heparina. Se podían utilizar inhibidores la glicoproteína IIb/IIIa.

### Resultados

La eficacia se midió en forma de un evento combinado (muerte, infarto de miocardio, necesidad de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y revascularización urgente) que ocurrió en el 20% de los casos en el grupo placebo y entre el 6,6 y el 39% en las 7 estrategias de dosificación de FFR-rFVIIa. No hubo diferencias en las hemorragias mayores y aumentaron las menores. La combinación que tendió a ser más eficaz fue la que utilizó heparina a 40-70 U/kg y 400 µg/kg de FFR-rFVIIa.

### Conclusiones

La utilización del FFR-rFVIIa permite reducir la dosis de heparina y mostró una tendencia de algunas de las estrategias a tener menores complicaciones hemorrágicas, aunque se necesitan más estudios.

### Estudio ISAR-SMART (Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries)

Presentado por el Dr. Adnan Kastrati (Munich, Alemania).

### Objetivos

Evaluar si el uso del *stent* en arterias de pequeño diámetro disminuye la reestenosis en comparación a

la angioplastia con balón. El objetivo principal fue la incidencia de reestenosis angiográfica definida por el criterio de > 50%. Los objetivos secundarios fueron la incidencia del evento combinado muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y necesidad de revascularización del vaso tratado.

### Métodos

Ensayo clínico abierto monocéntrico aleatorizado. Se incluyeron 404 pacientes en los que se iba a realizar una angioplastia en un vaso nativo de 2 a 2,8 mm por cuantificación *on line* y sin infarto de miocardio. Se aleatorizaron a *stent* (n = 204 pacientes) o a angioplastia con balón (n = 200 pacientes). Los pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Se obtuvo un seguimiento angiográfico del 82% y clínico del 100%. Se utilizó el *stent* multi-link. Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos. El 25% eran diabéticos y el 79-80% tenían enfermedad multivaso. El tamaño medio de la arteria fue de 2,4 mm y se produjo un *crossover* del 4,4% en el grupo *stent* y del 16,5% en el grupo tratado con balón.

### Resultados

La mortalidad (0,5%) y la incidencia de accidente cerebrovascular inicial fueron similares y la supervivencia libre de eventos no mostró diferencias significativas en ambos grupos a 6 meses. Aunque se observó una mayor ganancia aguda en las lesiones tratadas con *stent*, no hubo diferencias en la ganancia neta los 6 meses. La incidencia de reestenosis angiográfica (*stent*: 36%; balón: 37,5%; p = NS) y la necesidad de revascularización del vaso tratado (*stent*: 20,1%; balón: 16,5%; p = NS) fueron también similares.

### Conclusiones

La angioplastia con *stent* y con balón en vasos pequeños con utilización coadyuvante de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa tiene similares resultados clínicos y angiográficos. Por tanto, el uso sistemático de *stent* no proporciona un beneficio sobre la angioplastia con balón e implante de *stent* en aproximadamente 20% de casos sin buen resultado.