

Ensayos clínicos presentados en la 74.º Sesión Científica Anual de la American Heart Association (Anaheim, 11-14 de noviembre de 2001)

Javier Bermejo, Fernando Alfonso y Xavier Bosch*

Editores Asociados y *Editor Jefe de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En las 74 sesiones científicas de la American Heart Association se seleccionaron algunos estudios clínicos para ser presentados en sesiones especiales. Estos estudios se eligieron por considerarse de especial trascendencia y sus resultados fueron comunicados de forma oral. A continuación se resumen los objetivos, métodos y resultados de estos estudios, según lo allí presentado. Puesto que los resultados todavía no han sido publicados, la información que se ofrece en este artículo debe ser interpretada como preliminar.

CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Estudio ELUTES (*European Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent*)

Eficacia y seguridad del *stent* pretratado con paclitaxel en la prevención de la reestenosis tras implantación de *stent* intracoronario.

Presentado por Anthony H. Gershlick, Gran Bretaña, por los investigadores del estudio ELUTES.

Antecedentes/Objetivos

Los taxanos constituyen una nueva clase de agentes de quimioterapia antitumoral cuyo mecanismo de acción reside en favorecer la formación de un tipo de microtúbulos carentes de actividad funcional, pero de extraordinaria estabilidad. Esto conlleva la reducción de un gran número de funciones celulares como la proliferación, migración y transducción de señales. El paclitaxel es el primer fármaco de este grupo que se ensaya para el tratamiento del cáncer de ovario y mama, entre otros, y ya ha demostrado resultados prometedores.

A diferencia de otros fármacos antiproliferativos, el paclitaxel reúne numerosas ventajas para ser administrado de forma local con el objetivo de inhibir la proliferación de las células musculares lisas y la reestenosis tras procedimientos de revascularización percutánea. Su elevada lipofilia favorece su rápida asimilación celular, y además posee un efecto muy prolongado incluso tras la administración de dosis únicas y breves a muy baja concentración. Estudios recientes han de-

mostrado un efecto antiproliferativo de este fármaco en células musculares lisas de rata tanto *in vitro* como *in vivo* así como en cultivos celulares de miocitos humanos.

El estudio ELUTES fue diseñado con el objetivo de analizar la eficacia y seguridad de un *stent* recubierto con diversas dosis de este fármaco. Los objetivos principales de eficacia se evaluaron a los 6 meses en términos angiográficos (laboratorio de referencia): porcentaje de estenosis por diámetro y pérdida tardía, así como clínicos: necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización sobre la lesión tratada.

Métodos

Estudio doble ciego, controlado por placebo, aleatorizado a 5 grupos de tratamiento: control (n = 34), y dosis de 0,2 µg/mm² (n = 35), 0,7 µg/mm² (n = 34), 1,4 µg/mm² (n = 37), y 2,7 µg/mm² (n = 32) de paclitaxel. Se utilizó un *stent* de tubo ranurado de acero inoxidable, con un diámetro de 3,0 o 3,5 mm y una longitud de 16 mm sobre lesiones *de novo*. El fármaco recubre la cara arterial del *stent*, al cual se adhiere de forma reversible mediante compuestos no polímeros. La seguridad e incidencia de eventos cardíacos mayores se analizó tras un seguimiento de 6 y 12 meses.

Resultados

La edad media de los pacientes tratados fue de 60 años, el 82% fueron varones, el 16% diabéticos y el 43% sufría enfermedad multivaso. No se observaron diferencias entre las variables clínicas o angiográficas de los pacientes. La tasa de éxito del procedimiento de implantación fue del 99%. El tamaño de referencia del vaso fue de aproximadamente 3 mm pre y postimplantación del *stent*. El porcentaje de estenosis residual y el diámetro luminal mínimo tras el procedimiento fue de 8 y 10%, y 2,68 y 2,78 mm, respectivamente, sin observarse diferencias entre los grupos. La longitud media de la lesión fue próxima a los 10 mm.

Al final del período de seguimiento, el porcentaje de estenosis luminal fue del 34% en el grupo control fren-

te al 14% del grupo tratado con la dosis máxima paclitaxel ($p < 0,01$). La pérdida tardía fue de 0,73 mm para el grupo control y tan sólo de 0,1 mm en el grupo con dosis máxima de recubrimiento ($p < 0,005$). La tasa de reestenosis fue del 21% en el grupo control frente al 3% en el grupo de dosis mayor de tratamiento. El grupo que recibió la dosis menor de paclitaxel presentó un porcentaje de estenosis luminal, una pérdida tardía y una tasa de reestenosis muy similar al grupo placebo. Los grupos con dosis intermedias arrojaron resultados angiográficos intermedios. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la necesidad de repetir el procedimiento de revascularización sobre la lesión diana: 3 enfermos del grupo control, dos del grupo con dosis más baja y uno en los demás grupos tratados. Se produjo 1 fallecimiento en el grupo control. Se originaron 2 oclusiones subagudas del *stent*, una en el grupo control después del primer mes de seguimiento y otra en el grupo con dosis máxima de tratamiento durante el primer mes después de la implantación.

Conclusiones

El paclitaxel reduce la reestenosis del 21 al 3%. Se cumplieron los objetivos primarios de eficacia en el seguimiento, y se demostró una reducción significativa tanto del diámetro de estenosis como de la pérdida luminal tardía. Asimismo, se cumplieron los objetivos primarios de seguridad. Se demuestra una relación lineal dosis-respuesta en la disminución de la reestenosis, estenosis porcentual y pérdida luminal tardía. Por último, se acepta que según los resultados de este estudio y los del estudio ASPECT, debe utilizarse una dosis mínima efectiva de aproximadamente $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de paclitaxel.

Estudio CART-1 (Canadian Antioxidant Reestenosis Trial)

Efectos del tratamiento con AGI-1067 para prevenir la reestenosis tras intervencionismo coronario percutáneo.

Presentado por Jean-Claude Tardif, Montreal, Canadá, por los investigadores del CART-1.

Antecedentes/Objetivos

El agente AGI-1067 es un fármaco de alta afinidad vascular y lipofílica con potentes propiedades antioxidantes similares a las del probucol. Estudios previos en animales han demostrado que el probucol posee un efecto antiateroesclerótico desproporcionadamente mayor a su acción hipolipemiente. Este efecto se ha relacionado con su capacidad para interferir en la oxidación del cLDL. Asimismo, dos ensayos clínicos han demostrado que el probucol protege

frente a la reestenosis tras la implantación de *stent* en procedimientos de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Se cree que esto se debe a su capacidad para inhibir la producción y liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y de citocinas como la interleucina-1 (IL-1). Sin embargo, su farmacocinética y toxicidad han limitado su utilización generalizada. El estudio CART-1 se diseñó como un estudio inicial de equivalencia del AGI-1067 frente a probucol para la prevención de reestenosis; la ventaja clínica de este fármaco se debería a su menor número de efectos secundarios y mayor seguridad. El objetivo principal fue determinar si el AGI-1067 reduce la reestenosis evaluada mediante ultrasonidos intravasculares (IVUS).

Métodos

Estudio multicéntrico, doble-ciego, controlado por placebo, aleatorizado a 5 grupos de tratamiento: placebo ($n = 42$); probucol 500 mg/día ($n = 48$); AGI-1067, 70 mg/día ($n = 41$); AGI-1067, 140 mg/día ($n = 38$); y AGI-1067, 280 mg/día ($n = 42$). El tratamiento se administró entre las 2 semanas previas y las 4 semanas siguientes al procedimiento de ACTP.

Resultados

No hubo diferencias basales demográficas, clínicas, angiográficas ni en las medidas de IVUS entre los 5 grupos del estudio. Al 81% de los pacientes se les implantó un *stent*. El área luminal mínima al seguimiento fue de $3,69 \text{ mm}^2$ en el grupo tratado con probucol, $3,36 \text{ mm}^2$ en el grupo tratado con 280 mg/día de AGI-1067 y de $2,66 \text{ mm}^2$ en el grupo placebo. Esta respuesta fue dependiente de la dosis en el grupo de AGI-1067. La tasa de reestenosis fue del 25,5% en el grupo tratado con probucol, 37,5% en el grupo placebo y del 26% para los 3 grupos tratados con AGI-1067 ($p = 0,03$).

Conclusiones

El AGI-1067 y el probucol reducen la incidencia y la severidad de la reestenosis tras un procedimiento de ACTP. A diferencia del probucol, el grupo tratado con AGI-1067 mostró un aumento del tamaño del segmento de referencia. El AGI-1067 no prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma. El tratamiento prolongado con AGI-1067 podría ser efectivo en la prevención de la reestenosis y en el retraso de la progresión de la aterosclerosis coronaria. Estudios con un mayor número de pacientes permitirán conocer la utilidad real del fármaco, así como aclarar aspectos importantes sobre su aplicación clínica, tales como el requisito de pretratamiento durante 2 semanas (lo que limita su aplicación en pacientes con síndromes coronarios agudos) y

su papel definitivo en la era de los *stents* con liberación local de fármacos.

Estudio PRESTO (*Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes*)

Estudio sobre la eficacia del tranilast administrado como tratamiento oral para prevenir la reestenosis tras procedimiento de revascularización percutánea.

Presentado por David R. Holmes, Rochester, Minnesota, por los investigadores del estudio PRESTO.

Antecedentes/Objetivos

El tranilast es un fármaco de administración oral utilizado como antialérgico y de extendido uso en Japón como fármaco preventivo de la formación de queloides y cicatrices hiperplásicas. Actúa inhibiendo la síntesis de colágeno, espontánea e inducida por TGF-beta 1, la síntesis de glicosaminoglicanos, así como la migración y proliferación de células musculares lisas vasculares inducidas por PDGF. Además, el tranilast suprime la expresión del protooncogén *c-myc*. El estudio PRESTO es un gran estudio multicéntrico doble ciego, controlado por placebo que incluyó a más de 11.500 pacientes tras un procedimiento exitoso de revascularización percutánea. Se trata del mayor estudio antirreestenosis llevado a cabo hasta la fecha, así como del mayor subestudio de ultrasonidos intravasculares jamás realizado.

Métodos

Un total de 11.500 pacientes fueron incluidos a las 4-8 h siguientes al procedimiento de revascularización y se aleatorizaron a uno de 5 grupos de tratamiento: placebo durante 3 meses (n = 2.300), tranilast 300 mg durante 3 meses (n = 2.300), tranilast 450 mg durante 3 meses (n = 2.300), tranilast 300 mg durante 1 mes (n = 2.300), y tranilast 450 mg durante 1 mes (n = 2.300). Al final del período de tratamiento los pacientes tuvieron un seguimiento, también de forma ciega, durante otros 6 meses, hasta ser sometidos a estudio angiográfico a los 9 meses de la inclusión. El objetivo final, predefinido para ser analizado fue la combinación, de muerte, infarto agudo de miocardio, o necesidad de revascularización por isquemia miocárdica.

Resultados

No se observaron diferencias en las características clínicas ni angiográficas de los pacientes de los 5 grupos. El número de episodios fue de 358 en el grupo placebo, 363 en el grupo de 300 mg/3 meses, 364 en el grupo de 450 mg/3 meses, 353 en el grupo de 300 mg/1 mes y 351 en el grupo de 450 mg/1 mes (p

= ns), con una tasa acumulativa de eventos aproximadamente del 15,5% en los 5 grupos. La incidencia de reestenosis fue del 33% en el grupo control, y del 35, 32, 35 y 33% para cada uno de los grupos detallados con anterioridad, respectivamente (p = ns). Un subanálisis posterior de edad, sexo, peso o características clínicas fracasó en su propósito de identificar algún subgrupo de pacientes tributario de beneficiarse del tratamiento con tranilast.

Conclusiones

Si bien se trata de un fármaco en teoría atractivo para la prevención de la reestenosis, este estudio, a gran escala y bien realizado, demostró inequívocamente la ausencia de efecto beneficioso alguno del tranilast sobre la reestenosis o los eventos clínicos tras un procedimiento percutáneo de revascularización coronaria.

CIRUGÍA

Estudio REMATCH (*LV Assist Device for Cardiac Heart Failure*)

Eficacia clínica de un dispositivo artificial de asistencia circulatoria en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria en fase terminal.

Presentado por Eric A. Rose, Nueva York, por los investigadores del estudio REMATCH.

Antecedentes/Objetivos

La supervivencia media de pacientes sometidos a trasplante cardíaco es en la actualidad de casi 10 años. Desafortunadamente, en los últimos años se ha observado un aumento paulatino del número de pacientes susceptibles de trasplante cardíaco, así como un descenso paralelo del número de órganos disponibles. La consecuencia final ha sido un significativo descenso de la relación entre trasplantes realizados y el número de candidatos. Esto ha supuesto un gran estímulo para el desarrollo de alternativas al trasplante como son los corazones artificiales y los dispositivos de asistencia circulatoria. Diseñados inicialmente como puente al trasplante definitivo, de la experiencia con los dispositivos de asistencia circulatoria se ha aprendido varias lecciones importantes: 1) es posible obtener períodos aceptablemente cortos de estancia extrahospitalaria; 2) existe una morbilidad ligada a los dispositivos no prohibitiva; 3) un fallo del dispositivo no necesariamente implica una reoperación, y 4) puede esperarse una aceptable calidad de vida. La hipótesis de partida del estudio REMATCH fue que los dispositivos de asistencia circulatoria son capaces de reducir la mortalidad en un 33% (comparados con un grupo control que reciba tratamiento mé-

dico óptimo) en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, no tributarios de trasplante cardíaco, durante un período de 2 años de seguimiento; la calidad de vida del grupo con asistencia ventricular también excedería la del grupo control.

Métodos

Estudio multicéntrico, de financiación independiente, prospectivo, abierto, aleatorizado 1:1, con una participación total de 140 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: 1) no ser tributario de trasplante cardíaco; 2) insuficiencia cardíaca en clase funcional IV de la New York Heart Association, durante más de 90 días, en tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, digoxina y diuréticos; 3) fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 25\%$; 4) índice cardíaco $\leq 2,2$ l/min; 5) presión capilar pulmonar ≥ 18 mmHg, y 6) consumo pico de oxígeno (VO_2) ≤ 14 ml/kg/min o dependencia de un fármaco inotrópico. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia a los 2 años de la implantación del dispositivo de asistencia ventricular, en comparación con el grupo control. Los objetivos secundarios fueron los eventos adversos, la hospitalización, el coste y la relación coste-beneficio.

Los dos grupos fueron similares en edad (67 ± 8 años), fracción de eyección ($17 \pm 5\%$), índice cardíaco (aproximadamente 2 l/min/m²), nivel de creatinina sérica ($1,75 \pm 0,7$ mg/dl) y proporción de pacientes que recibían inotrópicos. El tratamiento en el grupo control exigía la utilización de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, digoxina y diuréticos, excepto contraindicación. Los fármacos bloqueadores beta y la espirolactona se utilizaron a discreción del investigador. Se utilizó el modelo de dispositivo *Toratec Heartmate VE*, que se implanta en posición subdiafragmática y que bombea sangre del ápex del ventrículo izquierdo a la aorta ascendente.

Resultados

La mortalidad en el grupo control fue del 75% al año y del 92% al final del segundo año. Por el contrario, la mortalidad en el grupo con asistencia ventricular fue del 48 y del 77% en los mismos períodos, respectivamente. Esto representa una disminución del riesgo relativo de muerte del 48%. La principal causa de fallecimiento en el grupo control fue la disfunción ventricular izquierda (93%), mientras que la mayor parte de los pacientes en el grupo con asistencia ventricular murieron por sepsis (25%). Siete pacientes del grupo tratado murieron por fallo en el dispositivo de asistencia y cuatro lo hicieron por causa cerebrovascular. La calidad de vida se evaluó objetivamente mediante tests específicos durante 1 año y se demos-

tró una mejoría significativa en el grupo de pacientes con el dispositivo de asistencia. Esta mejoría de la calidad de vida se obtuvo a pesar de numerosos efectos adversos graves, así como períodos de hospitalización prolongada, habitualmente por disfunción del dispositivo.

Conclusiones

Los dispositivos artificiales de soporte circulatorio pueden proporcionar una mejoría sustancial en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal no tributarios de trasplante cardíaco. Los esfuerzos para mejorar los aspectos técnicos de estos dispositivos y el manejo de estos pacientes están justificados para mejorar el pronóstico de pacientes terminales, así como extender esta alternativa terapéutica a enfermos con formas menos severas de insuficiencia cardíaca.

Estudio E2F Decoy: Terapia génica en injertos aortocoronarios

Estudio fase II para evaluar los resultados de la manipulación genética de injertos aortocoronarios de vena safena con el objeto de imitar las características de los injertos arteriales.

Presentado por Eberhard Grube de Sieburgo, Alemania, por los investigadores del estudio E2F Decoy.

Antecedentes/Objetivos

Uno de los problemas endémicos de la cirugía de revascularización coronaria es la disfunción de los injertos, de forma que sólo el 50-60% de éstos permanece permeable a los 10 años de la cirugía. El mecanismo de la disfunción de los injertos es la hiperplasia intimal que se desarrolla como respuesta al daño del vaso inducido por la intervención. Durante la primera semana después de la cirugía, las células musculares lisas se activan, migran y proliferan, dando lugar a una abundante hiperplasia de la íntima. Esto, unido a la formación de placas ateroscleróticas, conduce finalmente a la estenosis progresiva del injerto y su oclusión. Es conocido que este efecto es significativamente menor en los injertos de arteriales que en los venosos. Por tanto, podría ser útil someter el injerto venoso a un tratamiento genético que lo convirtiera histológicamente en una arteria.

Para ello, el tejido de la vena safena se bañó en una solución durante 10 min a 0,6 atmósferas. La solución contiene el *decoy* (señuelo) para el factor de transcripción E2F. Éste está constituido por una doble hélice corta de ADN que contiene una secuencia de consenso específica de la transcripción y actúa como una «trampa» para bloquear y prevenir la transactivación génica. Ello induce un aumento de la hipertrofia

de la capa media del injerto de safena, de forma que imita una arteria natural. La hipótesis de partida consiste en que el tratamiento *ex vivo* e intraoperatorio del injerto venoso de safena con E2F decoy inhibe la degeneración del injerto. El objetivo principal fue la determinación de la seguridad, eficacia e incidencia de estenosis del injerto (reducción de la luz > 75%), estimada mediante angiografía cuantitativa y ultrasonidos intravasculares.

Métodos

Estudio doble ciego, aleatorio de 200 pacientes sometidos a cirugía de revascularización que requiriesen dos o más injertos coronarios. Un total de 101 pacientes fueron sometidos a pretratamiento con E2F decoy, mientras que los 99 restantes constituyeron el grupo control con injertos no tratados. No se observaron diferencias en las características clínicas de ambos grupos: edad media de aproximadamente 67 años, de los que el 84% eran varones. El total de injertos venosos fue de 172 en el grupo tratado y de 137 en el control. El número de pacientes a los que se realizó angiografía en el seguimiento fue de 69/101 en el grupo tratado y de 54/99 en el grupo placebo. Se realizó análisis mediante IVUS en 108 casos, 65 de los cuales finalmente se consideraron aptos para su interpretación.

Resultados

En un período de seguimiento de 1 año se produjeron 12 eventos clínicos mayores en el grupo sometido a terapia génica frente a 16 en el grupo control, con 6 y 10 fallecimientos en cada grupo, respectivamente. Tres pacientes del grupo placebo requirieron nueva revascularización quirúrgica frente a ninguno en el grupo tratado. La tasa de estenosis significativa angiográfica fue de un 27% en el grupo tratado con E2F decoy frente a un 39% en el grupo placebo. El análisis de los estudios de IVUS demostró un menor volumen intimal en el grupo tratado con respecto al control (79 frente a 114 mm³, respectivamente; $p < 0,02$).

Conclusiones

Se trata del primer estudio aleatorizado y controlado de un fármaco de supresión genética sobre los injertos en pacientes sometidos a cirugía de revascularización quirúrgica. El pretratamiento con E2F decoy es seguro, bien tolerado y no requiere ningún cambio en la técnica quirúrgica habitual. Se demostró una disminución en la estenosis del injerto al cabo de un período de 12 meses de seguimiento, así como del volumen intimal de la pared demostrado por ultrasonidos intravasculares. Ya están en marcha los estudios fase III con este producto.

Estudio COPPA-II (*Clinical Outcomes from the Prevention of Post-Operative Arrhythmia*)

Eficacia de la propafenona para prevenir las arritmias auriculares tras cirugía coronaria en un estudio multicéntrico a gran escala.

Presentado por Peter R. Kowey, de Wynnewood, Pennsylvania, por los investigadores del estudio COPPA-II.

Antecedentes/Objetivos

La fibrilación auricular y el flúter (FA/F) se producen en aproximadamente el 30-50% de los pacientes tras la cirugía de revascularización coronaria y su incidencia no ha disminuido con la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas. Estas arritmias se asocian a morbilidad importante y suponen también un coste económico al prolongar la estancia hospitalaria y requerir mayor vigilancia intensiva. La utilización de bloqueadores beta en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización ha reducido la incidencia de FA/F en el período postoperatorio en un 50% (de un 40 a alrededor de un 20%), como demostró el estudio COPPA-I. Sin embargo, existe una evidencia contradictoria acerca del potencial beneficio de los fármacos antiarrítmicos clase I/III para la prevención de FA/F tras la cirugía de revascularización. Por ello se diseñó el estudio COPPA-II con los objetivos de establecer la eficacia de la propafenona en un estudio aleatorio tras revascularización coronaria quirúrgica, y determinar si un ciclo breve intrahospitalario con este fármaco es seguro y eficaz para prevenir estas arritmias. Se consideró como evento un episodio de FA/F > 5 min.

Métodos

Se incluyó a pacientes que habían sido operados sin complicaciones y que podían recibir medicación oral en las primeras 24 h después del procedimiento. Se consideraron criterios mayores de exclusión la intolerancia al fármaco, la realización de un procedimiento concomitante, la presencia de disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association), taquicardia o bradicardia clínicamente relevante, y la revascularización incompleta. Se administró la propafenona en las primeras 24 h tras la cirugía y durante la duración de la hospitalización o por un máximo de 15 días.

Resultados

En el estudio se incluyeron a 293 pacientes, 97 de los cuales recibieron placebo, 99 propafenona en dosis de 150 mg/8 h, y 97 en dosis de 225 mg/8 h. La edad media de la población estudiada fue de 63 años y el 83% de los pacientes eran varones. Una gran mayoría

de estos enfermos recibió tratamiento concomitante con bloqueadores beta (> 80%), digoxina (90%) y/o antagonistas del calcio.

La proporción de pacientes que completaron el tratamiento fue del 58, 63 y 70% para los grupos placebo, propafenona dosis-baja y propafenona dosis-alta, respectivamente. El número de pacientes que suspendió el tratamiento y que presentó efectos adversos fue similar en los 3 grupos. La incidencia de eventos de FA/F fue del 23% en el grupo placebo y del 22 y 12% en los grupos de propafenona a dosis baja y alta, respectivamente. No obstante, esto no se tradujo en una disminución de la estancia hospitalaria ($7,3 \pm 3$; $6,9 \pm 2,5$, y $7,5 \pm 4,5$ días, para los grupos de placebo y propafenona a dosis baja y alta, respectivamente).

Se realizó un estudio detallado de los efectos adversos del tratamiento. Sólo se produjo un fallecimiento en el grupo tratado con propafenona a dosis alta. Un paciente en cada grupo sufrió un episodio isquémico cerebral. Cinco pacientes del grupo de propafenona dosis-bajas presentaron taquicardia ventricular, mientras que sólo dos lo hicieron en el grupo placebo. La incidencia de complicaciones extracardíacas fue similar en los 3 grupos.

Conclusiones

La propafenona a dosis moderadas ejerce un beneficio superior y complementario al proporcionado por los bloqueadores beta en la prevención de la FA/F tras cirugía de revascularización coronaria. No obstante, esto no se traduce en una disminución del tiempo de estancia hospitalaria. Si bien la tasa global de complicaciones fue similar en los 3 grupos, se observó una incidencia ligeramente mayor de eventos cardiovasculares adversos en los pacientes tratados con propafenona. Hacen falta estudios posteriores para aclarar si la propafenona sigue siendo segura a dosis mayores a las analizadas en este estudio.

ARRITMIAS

Estudio ALIVE (*Azimilide Post Infarct Survival Evaluation*)

Eficacia de un nuevo fármaco antiarrítmico clase III para prevenir la muerte súbita en pacientes de alto riesgo tras infarto agudo de miocardio.

Presentado por A. John Camm, Londres, Gran Bretaña, por los investigadores del estudio ALIVE.

Antecedentes/Objetivos

La fibrilación auricular es el trastorno del ritmo más frecuente del corazón. Esta arritmia afecta al 1,5% de la población menor de 60 años y su incidencia es incluso más alta en pacientes mayores. La fibrilación au-

ricular no confiere especial peligro para el paciente *per se*, pero puede asociarse a mareo, disnea y confiere un riesgo cinco veces mayor al de la población general de padecer un fenómeno embólico. La azimilida es un nuevo fármaco antiarrítmico clase III que ha sido desarrollado especialmente para el tratamiento de la fibrilación auricular. El estudio ALIVE se diseñó para evaluar el efecto de 100 mg de este fármaco en pacientes con alto riesgo de muerte súbita postinfarto agudo de miocardio (IAM).

Métodos

Se incluyeron a 3.381 pacientes con disfunción ventricular izquierda (FE del 15 al 35%) y un bajo índice de variabilidad de la frecuencia cardíaca a los 5-21 días tras un IAM. Los pacientes se aleatorizaron a recibir 100 mg de azimilida o placebo, si bien 336 pacientes recibieron sólo una dosis de 75 mg del fármaco y no se consideraron para el análisis. El número de pacientes finalmente analizado fue de 1.690 en el grupo placebo y de 1.691 en el grupo de azimilida. La población del estudio se subdividió, a su vez, en una subcohorte de alto y otra de bajo riesgo con el criterio de una variabilidad de la frecuencia cardíaca inferior o superior a 20 ($n = 642$ pacientes de alto riesgo en el grupo placebo y 622 en el grupo tratado). La seguridad y eficacia se analizó al cabo de un año de seguimiento. El objetivo principal se estableció en el efecto de la azimilida en la mortalidad de cualquier causa.

Resultados

No se observaron diferencias en las características basales de los dos grupos, en lo referente a edad, prevalencia de diabetes mellitus, sexo, clase funcional o fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La mortalidad de la subcohorte de alto riesgo fue significativamente superior al grupo con variabilidad de la frecuencia cardíaca preservada (15 frente a 9,5%, respectivamente; $p = 0,0005$). En la subcohorte de pacientes de alto riesgo no se observaron diferencias de mortalidad entre el grupo placebo y el tratado con azimilida (15,0 frente a 14,1%, respectivamente). También en la cohorte global la mortalidad fue idéntica en los dos grupos (11,6%). La mortalidad de causa cardíaca fue ligeramente inferior en el grupo placebo que en el grupo tratado con azimilida, tanto para la cohorte general (10,3 frente a 9,3%, respectivamente) como en la subcohorte de alto riesgo (11,1 frente a 11,9% respectivamente). La incidencia de efectos secundarios fue similar en los dos grupos. Un 0,9% de los pacientes tratados con azimilida presentó neutropenia frente a un 0,2% de los pacientes del grupo placebo. No hubo mayor incidencia de arritmias ventriculares en el grupo tratado, y un menor número de enfermos bajo trata-

miento con azimilida desarrolló fibrilación auricular o flúter que en el grupo placebo.

Conclusiones

La azimilida no tiene un efecto beneficioso ni adverso en la mortalidad de cualquier causa 1 año después de un IAM en pacientes de alto riesgo. La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca permite identificar a la población que presenta mayor riesgo de mortalidad tras IAM. La incidencia de arritmias ventriculares y neutropenia en pacientes tratados con azimilida es baja. Estos resultados apoyan el desarrollo de este fármaco para el tratamiento de la fibrilación auricular y el flúter.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Estudio CARISA (*Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina*)

Estudio fase III, multicéntrico, para evaluar la seguridad y la eficacia de la ranolazina para el tratamiento de la angina crónica estable.

Presentado por Bernard R. Chaitman, de St. Louis, Missouri, por los investigadores del estudio CARISA.

Antecedentes/Objetivos

La ranolazina pertenece a un nuevo tipo de fármacos antianginosos denominados inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos (pFOX). Estudios realizados en animales han demostrado que el miocardio normal genera ATP a partir de ácidos grasos mediante un proceso metabólico que supone un intenso consumo de oxígeno. Durante la isquemia miocárdica, a medida que disminuye el aporte de oxígeno, el nivel de ácidos grasos se incrementa rápidamente. Los fármacos de este grupo terapéutico aumentan la eficacia de la utilización de oxígeno durante el estrés isquémico al desviar el metabolismo hacia una fuente más eficaz de obtención de energía como es la glucosa, en lugar de los ácidos grasos. El estudio CARISA fue diseñado como un estudio fase III, multicéntrico, multinacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de la ranolazina para el tratamiento de la angina estable crónica. El objetivo principal fue la duración del ejercicio en una ergometría realizada a las 12 h posteriores a la dosis (valle de la concentración plasmática) al cabo de 12 semanas de tratamiento. Los objetivos secundarios de eficacia incluían la duración del ejercicio a las 4 horas posteriores de la dosis (pico de concentración plasmática), el tiempo a la aparición de la angina, la depresión del segmento ST en el pico y valle del tratamiento así como la frecuencia de recurrencia de angina.

Métodos

Se aleatorizaron 823 pacientes con angina estable a un tratamiento de 12 semanas con ranolazina (2 dosis de tratamiento, 750 o 1.000 mg dos veces al día) o placebo. Todos los pacientes permanecieron bajo tratamiento antianginoso convencional (atenolol 50 mg, diltiazem 180 mg, amlodipino 5 mg). Se realizaron pruebas de esfuerzo a las 2, 6 y 12 semanas de inclusión en el estudio.

Resultados

En los dos grupos de tratamiento, la duración del ejercicio limitado por síntomas a las 12 h tras la administración del fármaco fue significativamente mayor que en el grupo placebo (116 frente a 92 s; $p = 0,01$). En lo referente a los objetivos secundarios, la ranolazina redujo la frecuencia de episodios de angina en 1,3 y 1,7 episodios por semana (para las dosis de 750 y 1.000 mg, respectivamente), en comparación con una disminución de 0,6 ataques en el grupo placebo ($p < 0,01$). Asimismo, la ranolazina también disminuyó el tiempo medio a la aparición electrocardiográfica de isquemia y aumentó la duración del ejercicio (115, 116 y 92 s, para los grupos de 750, 1.000 mg, y placebo, respectivamente; $p < 0,03$).

Se observaron efectos secundarios leves (mareo, náusea, estreñimiento o anemia) en $< 8\%$ de los pacientes. Se observaron efectos secundarios graves en 6 y 7 pacientes de los grupos de tratamiento, y en 7 pacientes del grupo placebo ($p = ns$).

Conclusiones

La ranolazina es un potente y efectivo fármaco antianginoso que puede ser útil en pacientes con angina crónica que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento médico convencional con antagonistas del calcio y bloqueadores beta.

Estudio IONA (*Impact of Nicorandil in Angina*)

Efectos del nicorandil en el tratamiento de los pacientes con angina estable.

Presentado por Henry J. Dargie, Glasgow, Gran Bretaña, por los investigadores del estudio IONA.

Antecedentes/Objetivos

El nicorandil actúa abriendo los canales del potasio y funciona como un vasodilatador mixto arterial y venoso. Se ha utilizado ampliamente en Europa para el tratamiento de la angina desde 1994, y ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos antianginosos. Se cree

que el nicorandil puede ejercer una acción cardioprotectora favoreciendo el preconditionamiento isquémico, por el cual períodos breves de isquemia incrementan la circulación colateral y aumentan la resistencia miocárdica a episodios subsiguientes de isquemia. El estudio IONA fue diseñado por investigadores de la Universidad de Glasgow con el objetivo de evaluar si el nicorandil confiere propiedades cardioprotectoras que podrían ser beneficiosas para los pacientes con angina. Se estableció como objetivo primario la combinación de mortalidad de causa coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal y hospitalización no programada producida por angina. El estudio fue diseñado como doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo y se llevó a cabo exclusivamente en el Reino Unido. Los pacientes se aleatorizaron a recibir 10 mg/12 h de nicorandil, aumentando la dosis hasta 20 mg al cabo de 2 semanas, o placebo. El análisis se efectuó sobre el principio de «intención de tratar». Se incluyeron a pacientes con angina estable y criterios de alto riesgo tales como infarto previo, disfunción ventricular izquierda (FE < 45%), edad superior a 65 años, diabetes mellitus e hipertensión. Se establecieron como criterios de exclusión la insuficiencia cardíaca no controlable, la angina inestable, la hipertensión no controlada, el tratamiento concomitante con sulfonilureas (fármacos que bloquean el efecto del nicorandil sobre los canales de potasio) y la realización de un procedimiento de revascularización percutáneo en los 6 meses previos a la inclusión.

Métodos

Se incluyeron a 5.126 pacientes, 2.561 en el grupo placebo y 2.565 en el grupo de nicorandil. El seguimiento medio fue de 1,6 años y las características clínicas a la inclusión fueron similares en los 2 grupos (edad media de 67 años, 76% varones, 66% con infarto previo y 89% de los pacientes en clase funcional I y II).

Resultados

El tratamiento con nicorandil demostró una disminución significativa del objetivo principal combinado de muerte de causa coronaria, infarto agudo de miocardio e ingreso por dolor precordial (13,1% en el grupo tratado frente a 15,5% en el grupo placebo; $p = 0,01$). No se observaron diferencias significativas en la combinación de muerte por causa isquémica e infarto de miocardio (4,2 frente a 5,2%, en el grupo tratado con nicorandil y placebo, respectivamente), y mortalidad por cualquier causa (4,3 frente a 5%), pero sí para todos los eventos cardiovasculares (14,7 frente a 17%, respectivamente).

Conclusiones

En pacientes con angina estable crónica el nicorandil reduce significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, así como todos los eventos cardiovasculares. El estudio IONA es el primer estudio a gran escala que describe los efectos de una medicación antianginosa específica en el pronóstico clínico.

Estudio PENTUA (*Pentasaccharide in Unstable Angina*)

Estudio de cálculo de dosis de la utilización de fondaparinux en pacientes con síndromes coronarios agudos.

Presentado por Maarten L. Simoons, Rotterdam, Holanda, por los investigadores del estudio PENTUA.

Antecedentes/Objetivos

La antitrombina III es un débil inhibidor natural de la coagulación que impide la producción de trombina y fibrina en la cascada de la coagulación mediante el bloqueo de la acción del factor Xa activado, entre otros factores. La heparina se fija a la antitrombina III, induciendo cambios conformacionales en la molécula, aumentando su afinidad para unirse e inactivar los factores IIa (trombina), Xa, XIa, IXa, y otros componentes de la cascada de la coagulación. El nexo de unión de la heparina a la antitrombina reside en 5 moléculas de glucósido que constituyen la base para la creación de pentasacáridos sintéticos activos por vía oral, de los que el fondaparinux es el primero que ha sido estudiado ampliamente. El fondaparinux se fija de forma específica a la antitrombina, por lo que inhibe de forma muy selectiva el factor Xa, sin interferir sobre otros factores.

El estudio PENTUA es un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo de estudio de dosis de fondaparinux en pacientes con síndrome coronario agudo, definidos como dolor torácico de < 24 h de duración, cambios dinámicos del segmento ST o un nivel de troponina-T o -I > 0,1 ng/ml. Los pacientes fueron aleatorizados a una de 4 dosis de fondaparinux (2,5; 4; 8 o 12 mg por vía oral) frente a enoxaparina (1 mg/kg/12 h). La duración media del tratamiento fue de 5 días (límite de 3 a 8 días).

Resultados

A pesar de que se incluyeron a 1.147 pacientes, de los cuales se aleatorizaron 1.134, 126 no recibieron la medicación y 71 fueron controlados por menos de 12 h. Por tanto, sólo 929 pacientes fueron finalmente aleatorizados. La edad media fue de 62 años y el 77% correspondía a varones. Un 41% presentaba elevación de troponina, 56% depresión del ST y un

26% había sufrido infarto previo. El objetivo primario a los 9 días (combinación de muerte, infarto de miocardio o recurrencia del episodio isquémico) ocurrió en proporciones similares en el grupo de enoxaparina (40,2%) y en los grupos con fondaparinux, si bien la incidencia fue ligeramente menor en el grupo con dosis menor del fármaco (30; 43,5; 41, y 34,8%, para los grupos de 2,5; 4; 8, y 12 mg). Los mismos objetivos evaluados 30 días después de la inclusión también fueron menores en el grupo con menor dosis, aunque tampoco se observó respuesta dependiente de la dosis. La revascularización mediante angioplastia al noveno día fue similar entre los grupos, aunque ligeramente menor en el grupo que recibió menor dosis. La incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores fue de 0; 0,9; 0,9; 0,4 y 0% para los 4 grupos de fondaparinux y enoxaparina, respectivamente. Tampoco se observaron diferencias en la incidencia de hemorragias leves entre los grupos.

Conclusiones

El fondaparinux (un inhibidor específico del factor Xa) activo por vía oral es, al menos, tan efectivo como la enoxaparina en reducir la incidencia de eventos tromboticos. No se observaron diferencias en la incidencia de eventos hemorrágicos mayores ni menores. El fondaparinux, a una dosis de 2,5 mg, parece ser tan efectivo como la enoxaparina para la prevención del objetivo primario y secundario. Deben realizarse estudios fase III para estudiar el potencial beneficio del fondaparinux a la dosis menor.

CARDIOLOGÍA PREVENTIVA

Estudio HPS (*Heart Protection Study*)

Efecto del tratamiento con simvastatina y vitaminas antioxidantes sobre una amplia población en riesgo de sufrir enfermedad coronaria.

Presentado por Roy Collins, de Oxford, Gran Bretaña, por los investigadores del *Heart Protection Study*.

Antecedentes/Objetivos

Se consideraron pacientes tributarios de ser incluidos en el estudio si presentaban alguno de los siguientes criterios de inclusión: infarto agudo de miocardio o alguna otra manifestación de enfermedad coronaria, vasculopatía oclusiva en otro territorio distinto al árbol coronario, diabetes mellitus o hipertensión arterial bajo tratamiento farmacológico. La tasa de colesterol plasmática había de ser superior a 135 mg/dl y la terapia con estatinas y/o vitaminas antioxidantes no debía estar indicada ni contraindicada por el médico del paciente.

Métodos

Se incluyó una cohorte total de 20.536 pacientes, aleatorizados a simvastatina (40 mg/día), terapia antioxidante con la combinación de vitamina E (600 mg), C (250 mg), y beta caroteno (20 mg) o placebo. Se planificó una duración del estudio de 5 años.

Resultados

No se observó efecto beneficioso alguno en el grupo tratado con el tratamiento vitamínico con respecto al placebo, en lo referente a mortalidad vascular (8,7 frente a 8,2%), mortalidad no vascular (5,3 frente a 5,3%, respectivamente) ni mortalidad de cualquier causa (14,1 frente a 13,5%, respectivamente). Asimismo, tampoco se demostró efecto beneficioso del tratamiento polivitamínico en la reducción de eventos vasculares mayores (22,7 frente a 22,6%, respectivamente). Sin embargo, el grupo de tratamiento que recibió simvastatina sí presentó una reducción significativa de la mortalidad de cualquier causa del 27% con respecto al grupo placebo (12,9 frente a 14,6%, respectivamente), especialmente por la reducción de mortalidad debida a fenómenos vasculares (7,7 frente a 9,2%, respectivamente), aunque también la debida a fenómenos no vasculares (5,2 frente a 5,5%, respectivamente). La principal causa de reducción de la mortalidad estuvo ligada a la disminución de accidentes cerebrovasculares (4,4% en el grupo con simvastatina frente a 6% en el grupo placebo), principalmente en los episodios de origen isquémico, sin un aumento en los accidentes hemorrágicos. La reducción en el número de eventos vasculares fue del 25,4% en el grupo placebo frente al 19,9% en el grupo tratado. Estos beneficios sobre la mortalidad fueron independientes de la edad, sexo, niveles de colesterol total y cLDL, y los beneficios aumentaron progresivamente con cada año de tratamiento. El beneficio sostenido se observó incluso en pacientes con un cLDL a la inclusión inferior a 100 mg/dl. No se observó mayor número de efectos adversos, en el grupo tratado con simvastatina, ni siquiera elevación de las enzimas musculares o hepáticas, en comparación con el grupo placebo.

Conclusiones

Una dosis de 40 mg/día de simvastatina reduce, al menos, en un tercio el riesgo de mortalidad cardíaca, de accidente cerebrovascular y de necesidad de revascularización coronaria. Este beneficio es independiente de los niveles de colesterol total y cLDL, y se obtiene de forma segura, sin efectos adversos. Cinco años de tratamiento permiten prevenir los eventos vasculares mayores en las siguientes proporciones: 100 eventos en cada 1.000 pacientes con un infarto agudo de miocardio previo, 70 eventos en cada 1.000 pacientes

diabéticos, 80 eventos en cada 1.000 pacientes con otro factor de riesgo, 70 eventos en cada 1.000 pacientes con enfermedad vascular periférica, y 70 eventos en cada 1.000 pacientes con un accidente cerebrovascular. El tratamiento con compuestos de vitaminas antioxidantes no tiene ningún efecto sobre las enfermedades cardiovasculares. El uso de simvastatina a una dosis fija, moderada-alta, es capaz de prevenir un tercio de los eventos en los pacientes que siguen el tratamiento, independientemente de los valores iniciales de lípidos, incluso en pacientes con niveles inferiores a los recomendados en prevención secundaria. También los pacientes mayores de 75 años tuvieron un beneficio sustancial con el tratamiento. Finalmente, también se demostró beneficio en los pacientes diabéticos aunque no tuvieran enfermedad vascular previa.

Estudio AASK (*African-American Study of Kidney Disease and Hypertension*)

Efecto del tratamiento farmacológico en pacientes afroamericanos con nefropatía hipertensiva.

Presentado por Janice G. Douglas de Cleveland, Ohio, por los investigadores del estudio AASK.

Antecedentes/Objetivos

Mientras que la diabetes mellitus es la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal en la población general, en la población afroamericana esta causa se ve superada por la nefropatía hipertensiva. Por ello, el estudio AASK fue diseñado para clarificar aspectos del tratamiento hipertensivo en esta población. Por ello, se excluyeron a los pacientes diabéticos y se seleccionaron los pacientes afroamericanos con insuficiencia renal ligera o moderada. El estudio fue diseñado con el propósito de determinar el mejor agente antihipertensivo y la cifra diana de presión arterial en esta población. Se estableció como objetivo principal la combinación de: 1) una reducción del índice de filtrado glomerular $> 50\%$ o > 25 ml/min/1,73 m²; 2) evolución a insuficiencia renal terminal, o 3) muerte.

Métodos

Se incluyó a pacientes afroamericanos entre 18 y 70 años, con nefropatía hipertensiva (índice de filtrado glomerular entre 20 y 65 l/min/1.73 m²). Se establecieron como criterios de exclusión: una presión arterial diastólica < 95 mmHg, antecedentes de diabetes mellitus, y un aclaramiento de proteína/creatinina $> 2,5$ ml/min. El estudio se diseñó como factorial 3×2 , de forma que se emparejaron 3 tratamientos farmacológicos (metoprolol, amlodipino o ramipril) con 2 cifras diana de presión arterial (la «cifra-diana recomendada» en las guías terapéuticas de 140/90 mmHg, frente a una «cifra-diana intensiva» de 120/80 mmHg). Se aleatori-

zó a un total de 1.094 pacientes en 21 centros, distribuidos de la siguiente forma: 441 pacientes recibieron metoprolol, 436 ramipril y 217 amlodipino. La mitad de los pacientes de cada grupo fue aleatorizada a un objetivo de control de la presión arterial. La edad media de la población fue de 55 años, el 39% eran mujeres. La presión arterial sistólica media fue de 150 ± 24 mmHg y la diastólica de 96 ± 14 mmHg. El tiempo de evolución de la hipertensión a la inclusión era de 14 ± 10 años ($p = ns$ para las diferencias de estas variables entre los grupos).

Resultados y Conclusiones

Se obtuvo un buen control de la presión arterial con los 3 fármacos del tratamiento, con valores medios de presión arterial conseguidos con el tratamiento con metoprolol de 134/81 mmHg, con amlodipino de 131/81 mmHg y de 134/81 mmHg con ramipril. La presión arterial media con el objetivo de «cifra-diana recomendada» fue de 140/85 mmHg y de 127/77 mmHg con el objetivo de «cifra-diana intensiva». No se observaron diferencias en la progresión a insuficiencia renal terminal entre los grupos con distinta «cifra-diana». Independientemente del grado de proteinuria a la inclusión, el ramipril enlenteció la progresión a insuficiencia renal más que los otros dos fármacos. En pacientes con proteinuria $> 0,002$ g/día (proteinuria detectable con tira reactiva) el ramipril y el metoprolol enlentecieron la progresión a insuficiencia renal terminal en comparación con el amlodipino.

Estudio de reforzamiento de la educación: intervención en la educación sobre enfermedad coronaria

Efectos de la educación sobre la colesterolemia en prevención secundaria.

Presentado por Harlan M. Krumholz, New Haven, Connecticut, por los investigadores del estudio de reforzamiento de la educación.

Antecedentes/Objetivos

Las guías de actuación publicadas de forma conjunta por el *National Institutes of Health* (NIH), el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHBLI) y el *National Cholesterol Education Panel* (NCEP) bajo el acrónimo de guías de tratamiento de la hipercolesterolemia ATP III (*Third Adult Treatment Panel*), establecen un objetivo diana de cLDL ≤ 100 mg/dl para los pacientes con enfermedad coronaria demostrada. Sin embargo, los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado que entre el 61 y el 90% de los pacientes fracasan en alcanzar este objetivo. Para corregir esta discrepancia entre los objetivos basados en evidencia y los obtenidos en la práctica clínica, el

NCEP recomienda a los médicos implicar a los pacientes en la realización de controles periódicos de sus niveles de colesterol. Desafortunadamente, la evidencia sigue demostrando que tanto el grado de compromiso del paciente con sus objetivos terapéuticos como los conocimientos acerca de sus cifras diana son muy bajos. Así, el estudio se diseñó para determinar si un estudio de intervención destinado a educar a los pacientes con enfermedad coronaria acerca de los niveles de colesterol que deben alcanzar y animarles a interactuar con sus médicos puede mejorar el número de pacientes que alcanzan el objetivo de cLDL \leq 100 mg/dl un año después del alta hospitalaria.

Métodos

Se trata de un estudio unicéntrico, aleatorio y controlado de intervención basada en enfermería frente al manejo convencional. Se incluyeron a pacientes dados de alta tras hospitalización por enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio, angioplastia coronaria percutánea, cirugía de revascularización coronaria o estenosis coronaria \geq 70%) entre diciembre de 1998 y enero de 2000. Los pacientes se dividieron en 2 grupos y fueron seguidos durante 1 año. Al grupo que siguió la pauta de manejo convencional se le recordó cada 3 meses mediante postales su objetivo diana; el grupo de intervención recibió educación detallada, así como llamadas telefónicas quincenales y cartas mensuales. La educación se basó en enfatizar el objetivo final de cLDL, revisar las estrategias para el control del nivel de colesterol y enfatizar la importancia de la colaboración recíproca médico-paciente. Como objetivo principal se estableció el número de pacientes que alcanzó un nivel de cLDL \leq 100 mg/dl un año después del alta hospitalaria. Como objetivo secundario se fijó el número de pacientes que conocía el nivel-diana de cLDL un año después del alta. De 1.188 pacientes candidatos, finalmente se incluyeron y aleatorizaron 756 (375 al grupo de intervención y 381 al grupo de manejo habitual; de ellos, 336 y 333 terminaron el período del estudio en cada uno de estos grupos, respectivamente).

Resultados

La edad media de los pacientes incluidos fue de 63 años, el 30% eran mujeres y alrededor del 42% tenía un cLDL \leq 100 mg/dl a la inclusión. Sólo un 5% conocía el objetivo terapéutico en el momento de la inclusión. No se observaron diferencias en ninguna de estas variables entre los 2 grupos.

El número de pacientes con cLDL \leq 100 mg/dl al final del estudio fue del 70,2% en el grupo de intervención y del 67,4% en el grupo de manejo habitual ($p = ns$), si bien el conocimiento de los niveles diana fue mayor en el grupo de intervención (19,6 frente a

6,7% en el grupo control; $p < 0,001$). Además, el número de enfermos que llegaron al objetivo primario no se correlacionó con el conocimiento o no de la dosis diana.

Conclusiones

La intervención en la educación no mejora la consecución de los objetivos de tratamiento del nivel de colesterolemia. La intervención fue modestamente útil en mejorar el conocimiento de los niveles diana. Aproximadamente el 30% de los pacientes no ha alcanzado el nivel recomendado de cLDL al cabo de un año del alta hospitalaria.

Estudio ENRICHD (*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*)

Efectos del tratamiento de la depresión y del aislamiento social tras un infarto agudo de miocardio.

Presentado por Lisa F. Berkman y Allan S. Jaffé de Rochester, Minnesota por los investigadores del estudio ENRICHD.

Antecedentes/Objetivos

Estudios previos han demostrado que la ausencia de un soporte social mínimo se asocia con un riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular. La prevalencia de aislamiento social y ausencia de soporte social oscila entre un 15 y un 25% en los pacientes con enfermedad cardiovascular, con un riesgo relativo ajustado que oscila entre 2 y 4. Asimismo, la prevalencia de depresión mayor en pacientes con enfermedad coronaria es aproximadamente del 20%, y es conocido que ésta también se asocia con un aumento del riesgo de morbilidad de causa cardiovascular después de un infarto agudo de miocardio. Estudios previos de intervención psicosocial han demostrado resultados contradictorios en lo relativo a la morbilidad cardíaca. El objetivo principal del estudio fue probar la hipótesis de que el tratamiento de la depresión y la mejoría del soporte social temprano después de un infarto agudo de miocardio disminuye la mortalidad y la recurrencia de infartos de miocardio no fatales. Así, el objetivo principal del estudio se fijó en la combinación de mortalidad de cualquier causa y el infarto de miocardio.

Métodos

Se incluyeron a 2.481 pacientes con depresión y bajo nivel psicosocial en un diseño aleatorio en grupos paralelos para comparar la eficacia de intervención psicosocial frente a tratamiento habitual. El período de seguimiento medio fue de 3,4 años y los resultados se analizaron sobre la base de «intención

de tratar». Los pacientes se reclutaron en los 28 días siguientes al infarto de miocardio identificados por presentar depresión mayor o menor y/o bajo nivel de soporte social. La distribución de los pacientes fue de 1.243 en el grupo de tratamiento habitual y 1.238 en el grupo de intervención. La edad media fue de 61 años y el 44% eran mujeres. Aproximadamente un 40% padecía depresión, un 26% bajo soporte social y un 35% las dos últimas. No hubo diferencias en estas variables en los dos grupos. Los aspectos sobre los que actuó en el grupo de intervención fueron: 1) terapia cognitiva de conducta; 2) contenido dirigido a activación de la conducta, reestructuración cognitiva, entrenamiento de habilidades sociales, movilización y recursos sociales; 3) sesiones durante un período de 6 meses llevadas a cabo por personal entrenado; 4) tratamiento farmacológico en los pacientes con depresión severa que no respondieran a los tratamientos psicológicos, y 5) monitorización y evaluación de calidad.

Resultados y Conclusiones

Se observó un beneficio significativo, aunque modesto, del tratamiento en comparación con el tratamiento convencional en lo referente al nivel de soporte social y depresión a los 6 meses, como se constató con tests específicos (ESSI-Score de 24,4 frente a 22,6 para el grupo de intervención y control respectivamente; *score* de Depresión de Hamilton de 7,6 frente a 9,4, para ambos grupos respectivamente; $p < 0,01$ para ambos tests). Sin embargo, no se observaron diferencias en el objetivo primario de mejorar la mortalidad ni la recurrencia de infartos de miocardio no fatales. Se trata del primer estudio a gran escala sobre medicina de la conducta que se realiza de forma aleatorizada y controlada. Sus resultados deben permitir comprender mejor los mecanismos implicados en el riesgo cardiovascular particularmente alto de estas poblaciones y conocer mejor la forma en la que hay que intervenir en estos pacientes de manejo especialmente difícil.