

## Ensayos clínicos presentados en el 50º Congreso Anual del American College of Cardiology (Orlando, 18-21 de marzo de 2001)

Julián P. Villacastín y Fernando Alfonso

Editores Asociados de la Revista Española de Cardiología.

En el 50º Congreso Anual del American College of Cardiology se presentaron, dentro de sesiones especiales (Late Breaking Clinical Trials) los resultados de algunos estudios clínicos seleccionados por su especial trascendencia. Estos estudios todavía no han sido publicados de forma definitiva, por lo que los datos presentados deben ser considerados como preliminares. A continuación se resumen los objetivos, la metodología y los resultados de estos estudios, tal y como fueron comunicados.

### ESTUDIO RIBS (RESTENOSIS INTRA-STENT: BALLOON ANGIOPLASTY VERSUS ELECTIVE STENTING)

Comparación de la angioplastia convencional con balón con la implantación electiva de un segundo stent en pacientes con reestenosis intra-stent.

Fernando Alfonso, Madrid. España. Por los investigadores del Estudio RIBS.

#### Antecedentes

La reestenosis del stent representa un reto terapéutico que afecta a un número creciente de pacientes. La estrategia terapéutica de elección en estos pacientes todavía no ha sido establecida.

#### Métodos

El estudio RIBS es un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado que compara la angioplastia convencional con balón con la implantación de un nuevo stent en pacientes con reestenosis intra-stent. La aleatorización se realizó por teléfono con estratificación de acuerdo con la longitud visual de la reestenosis.

Desde diciembre de 1997 a diciembre de 1999, 450 pacientes con reestenosis intra-stent fueron aleatorizados (224 stent, 226 balón) en 24 centros de España y Portugal. Todos los pacientes tenían síntomas o datos objetivos de isquemia.

#### Resultados

La edad media de los pacientes fue  $61 \pm 11$  y el 22% eran mujeres. Las características clínicas y angiográficas fueron similares en ambos grupos. Tres pacientes (1,3%) tratados con stent y 13 (5,8%) tratados con balón requirieron el cruce a la otra estrategia de tratamiento ( $p < 0,05$ ). Las presiones utilizadas fueron superiores en el grupo stent ( $13,5 \pm 2$  frente a  $12,6 \pm 2$  atms;  $p < 0,05$ ). Todos los pacientes menos dos (uno en cada grupo) obtuvieron éxito angiográfico. Durante la hospitalización 2 pacientes murieron (uno en cada grupo), 11 desarrollaron un infarto de miocardio (2 [0,9%] en el grupo stent y 9 [4%] en el grupo balón;  $p = 0,066$ ) (RR = 0,22; IC del 95%, 0,05-1,03) y un paciente requirió cirugía electiva. En la angiografía cuantitativa (laboratorio centralizado) el diámetro luminal mínimo inicial fue similar en ambos grupos ( $0,7 \pm 0,4$  frente a  $0,7 \pm 0,4$  mm), pero tras la intervención fue significativamente mayor en el grupo stent ( $2,7 \pm 0,5$  frente a  $2,2 \pm 0,4$  mm;  $p < 0,001$ ) debido a una mayor ganancia aguda ( $2 \pm 0,5$  frente a  $1,5 \pm 0,5$  mm;  $p < 0,001$ ). En el seguimiento angiográfico tardío (415 pacientes, el 95% de los elegibles) el diámetro menor –por segmento– fue no significativamente mayor ( $1,63 \pm 0,8$  frente a  $1,52 \pm 0,7$  mm;  $p = 0,17$ ) en el grupo stent. Sin embargo, si se analizaba el diámetro luminal mínimo exclusivamente en la zona de la lesión inicial existía una tendencia ( $p = 0,055$ ) a un mejor resultado en el grupo stent. La tasa de reestenosis global (objetivo principal del estudio) también fue similar en ambos grupos (38% stent, 39% balón). En el seguimiento clínico a los 7 meses (100% de los pacientes) la supervivencia libre de infarto o nueva revascularización del vaso tratado (80% stent, 77% balón, NS) fue similar en ambos grupos. Sin embargo, en el subgrupo preespecificado de pacientes con vasos  $\geq 3$  mm la tasa de reestenosis fue significativamente menor (27 frente a

48%;  $p < 0,007$ ) y la supervivencia libre de acontecimientos adversos significativamente mayor (87 frente a 71;  $p < 0,01$ ) en los pacientes tratados con stent.

## Conclusión

En los pacientes con reestenosis intra-stent, los resultados iniciales son satisfactorios con ambas técnicas, aunque la recurrencia de reestenosis es alta. La implantación electiva de stents logra un mejor resultado angiográfico inicial que no logra traducirse en un mejor resultado angiográfico tardío en la población total. Sin embargo, en los pacientes con vasos  $\geq 3$  mm, la implantación electiva de stents consigue mejores resultados clínicos y angiográficos tardíos que la angioplastia con balón.

## ESTUDIO BETA-CATH

Resultados finales del estudio aleatorizado Beta-Cath para valorar la eficacia de la braquiterapia intracoronaria en lesiones de novo.

Richard Kuntz, Boston, EE.UU., por los investigadores del estudio Beta-Cath.

## Antecedentes

Los estudios con radiación beta han demostrado una reducción de la tasa de reestenosis en pacientes con reestenosis intra-stent, lo que confirma los resultados obtenidos en estudios previos con radiación gamma. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de la radiación beta (estroncio 90) en lesiones *de novo* tratadas con angioplastia o con stent.

## Métodos

Se incluyeron pacientes con lesiones *de novo* en dos subgrupos: aquellos que obtenían un buen resultado angiográfico tras la angioplastia con balón (lesión residual  $< 30\%$  y ausencia de disecciones) y los que requerían la implantación de stent por resultados subóptimos. A su vez, cada uno de estos grupos era aleatorizado a radiación o placebo. Se trató únicamente un vaso por paciente y las lesiones debían ser abordables con balón de 20 mm, stents de 24 mm y fuentes radiactivas de 30 mm. El objetivo principal del estudio fue el análisis del acontecimiento combinado de muerte, infarto o fracaso angiográfico tardío del vaso tratado. Una vez iniciado el estudio, el comité de seguridad detectó la aparición de trombosis tardía del stent en los pacientes radiados (incidencia del 7%) y se acordó un cambio en el diseño del estudio para incluir un grupo adicional de pacientes tratados con stent pero con tratamiento antiplaquetario prolongado (90 días). El número total de pacientes finalmente incluidos fue de 1.455.

## Resultados

En el análisis angiográfico, centrado exclusivamente en la lesión, se apreció una reducción del riesgo de reestenosis tras radiación del 38% ( $p = 0,003$ ) en el grupo de balón y del 36% ( $p = 0,01$ ) en el grupo stent. Sin embargo, cuando se analizó todo el segmento angiográfico (lesión + zona tratada + bordes) la reducción de la reestenosis en el grupo balón (14%) no fue significativa, mientras que se produjo un inesperado aumento del riesgo de reestenosis (del 21%;  $p = 0,06$ ) en el grupo stent. Además, cuando se analizaron conjuntamente todos los pacientes con stent (con los 2 protocolos de antiagregación) que fueron radiados no sólo se detectó un aumento significativo de la tasa de reestenosis por segmento (incremento del 30%;  $p = 0,004$ ) sino que, además, se observó un aumento significativo de los acontecimientos clínicos adversos durante el seguimiento. Todos estos datos sugieren fuertemente la existencia de un «efecto borde» desfavorable, sobre todo en los pacientes tratados con stent.

## Conclusión

Los episodios de trombosis tardía del stent pueden evitarse con antiagregación prolongada. El objetivo principal del estudio (muerte, infarto o fracaso angiográfico tardío) fue similar en los pacientes radiados y los no radiados. En los pacientes tratados con balón se reduce la tasa de reestenosis localizada en la lesión pero no en todo el segmento angiográfico. Para poder establecer el papel potencial de la radiación intracoronaria en lesiones de novo será preciso comprender mejor y conseguir evitar el «efecto borde» que frecuentemente se observa en pacientes tratados con stent.

## ESTUDIO DIRECT (DIRECT MYOCARDIAL LASER REVASCLARIZATION USING BIOSENSE LEFT VENTRICULAR ELECTROMECHANICAL MAPPING)

Resultados finales del estudio aleatorizado y ciego DIRECT para valorar la eficacia de la revascularización miocárdica percutánea con láser.

Martin B Leon, Nueva York, EE.UU., por los investigadores del estudio DIRECT.

## Antecedentes

Los estudios quirúrgicos de revascularización transmiocárdica con láser en pacientes con isquemia coronaria refractaria han demostrado reducciones significativas de la angina y mejoría de la calidad de vida. La revascularización directa con el sistema Biosense utiliza catéteres con láser Ho:YAG y fue diseñada para producir pequeños canales miocárdicos en el ventrículo izquierdo con la guía de un sistema de mapeo

NOGA. Un estudio piloto inicial de 77 pacientes demostró la posibilidad de realizar esta intervención con seguridad.

## Métodos

El estudio DIRECT evalúa la eficacia de la revascularización transmiocárdica percutánea con láser en pacientes con angina refractaria (clases 3 y 4, con datos objetivos de isquemia) y enfermedad coronaria no revascularizable. Los pacientes con disfunción ventricular o adelgazamiento parietal fueron excluidos. Se aleatorizaron 298 pacientes en 14 centros norteamericanos. Tras el mapeo con el sistema NOGA se siguió un diseño aleatorizado de 3 grupos (1:1:1) bien a láser con dosis bajas (10-15 canales/zona), a láser con dosis altas (20/25 canales/zona) o un sistema placebo sin revascularización transmiocárdica. Todos los pacientes portaban auriculares y gafas para que no reconocieran el tratamiento aplicado. Los objetivos fundamentales del estudio también fueron evaluados por personal ciego al tratamiento asignado. El objetivo principal del estudio fue el cambio en la duración del test de esfuerzo (Bruce modificado) a los 6 meses. Los objetivos secundarios del estudio incluían estudios isotópicos de perfusión a los 6 meses, cambio en el test de esfuerzo al año y estudio de calidad de vida al año.

## Resultados

La supervivencia libre de acontecimientos adversos al primer mes fue mayor en los pacientes del grupo placebo (100 frente al 92 y el 96% en los tratados con láser;  $p < 0,05$ ). Se produjo una mejoría significativa de la angina en todos los grupos a los 6 meses y al año sin diferencias entre los 3 grupos (el 40% de los pacientes del grupo placebo tenía una mejoría de la clase de angina a los 12 meses). Resultados similares se detectaron en los cuestionarios específicos sobre la calidad de vida. La duración del test de esfuerzo (objetivo principal), el tiempo a la aparición de angina o el tiempo al descenso del segmento ST mejoró en los 3 grupos, de nuevo sin diferencias entre ellos. La perfusión en reposo o tras estrés a los 6 meses demostró, una vez más, datos similares en los 3 grupos.

## Conclusión

*a)* La revascularización percutánea con láser transmiocárdico logra una mejoría de la angina y del tiempo de ejercicio similar a la observada en el grupo placebo; *b)* el uso de esta técnica se asocia a un incremento en acontecimientos clínicos $\beta$  adversos; *c)* el láser transmiocárdico no mejora la perfusión miocárdica en el seguimiento, y *d)* en estos pacientes, con síntomas refractarios y sin claras

opciones terapéuticas, existe un efecto placebo importante que hace cuestionar los resultados previamente descritos con láser transmiocárdico en estudios no ciegos.

## ESTUDIO SOS (STENT OR SURGERY TRIAL)

Resultados finales del estudio aleatorizado SOS en el que se compara la eficacia de la implantación de stent con la cirugía en pacientes con enfermedad coronaria multivaso.

Rodney H Stables, Londres, Inglaterra, por los investigadores del estudio SOS.

## Antecedentes

Los estudios clásicos que comparaban la angioplastia con cirugía coronaria demostraron resultados similares en cuanto a la supervivencia, pero una mayor necesidad de nueva revascularización en los pacientes sometidos a angioplastia. En este estudio se comparan los resultados de ambos tratamientos en la era del stent.

## Métodos

El estudio SOS incluyó a 988 pacientes en 53 centros europeos y canadienses. El diseño del estudio fue fundamentalmente pragmático, intentando una revascularización óptima de acuerdo con los criterios locales y la evolución tecnológica de ambas estrategias. Se sugería intentar una revascularización equivalente con ambas modalidades pero sin requerimientos obligatorios. El objetivo principal del estudio fue el análisis del suceso combinado de muerte, infarto o nueva revascularización. Como objetivo secundario se analizó la función ventricular de forma centralizada con ecocardiografía bidimensional. También se realizaron análisis objetivos de la calidad de vida generales y específicos (cuestionario de angina de Seattle). Finalmente, se realizaron análisis coste/beneficio y un subestudio de evolución neuropsicológica.

## Resultados

Las características clínicas y angiográficas estaban bien balanceadas (24% angina inestable, 43% enfermedad de 3 vasos, 15% con una oclusión total). En el grupo stent se obtuvo un éxito angiográfico del 94% y se implantaron una media de 2,5 stent/paciente (el 78% de las lesiones tratadas con stent). En el grupo quirúrgico se utilizó arteria mamaria en el 93% de los pacientes (prácticamente universal, ya que el 7% no tenía enfermedad significativa de la descendente anterior). Se efectuó una revascularización incompleta en el 54% de los pacientes del grupo stent y en el 14% de los operados. La mortalidad de cualquier causa al año

(2,5 frente a 0,8%), y a los 2 años (4,1 frente a 1,2%) fue significativamente mayor en el grupo tratado con stent. Esta diferencia se debió, en gran medida, a una mayor incidencia de muerte por cáncer (8 frente a 1 pacientes) en el grupo stent y a una mortalidad operatoria muy baja en el grupo quirúrgico. La necesidad de nueva revascularización durante el seguimiento fue mayor (OR = 3,9,  $p < 0,05$ ) en el grupo tratado con stent.

## Conclusión

Los pacientes con enfermedad multivaso tratados con ambas estrategias de revascularización tienen un buen pronóstico y una baja incidencia de acontecimientos adversos en el seguimiento. El intervencionismo coronario se asocia a una mayor necesidad de nueva revascularización, pero claramente inferior a la de los estudios clásicos de angioplastia en enfermedad multivaso.

## ESTUDIO MASS II (MEDICINE ANGIOPLASTY OR SURGERY STUDY)

Resultados finales del estudio aleatorizado MASS II en el que se comparan el tratamiento médico, la angioplastia o la cirugía en pacientes con enfermedad coronaria multivaso.

Whady Hueb, San Pablo, Brasil, por los investigadores del estudio MASS II.

## Antecedentes

Aunque la angioplastia coronaria y la cirugía se emplean frecuentemente en pacientes con enfermedad multivaso no existe evidencia concluyente en cuanto al beneficio de estas estrategias de revascularización sobre el tratamiento médico. En este estudio se valoró la eficacia relativa de cada una de estas 3 estrategias de tratamiento en pacientes con enfermedad multivaso con angina estable y con función ventricular izquierda preservada.

## Métodos

De un total de 7.783 pacientes con enfermedad multivaso (36% de > 20.000 pacientes estudiados angiográficamente) evaluados en una sola institución, 611 enfermos fueron finalmente aleatorizados a cirugía ( $n = 203$ ), angioplastia ( $n = 205$ ) o tratamiento médico ( $n = 203$ ). Se requería que el paciente tuviera al menos 2 vasos principales (clínicamente relevantes) y técnicamente adecuados para cada una de las estrategias de revascularización. La fracción de eyección debía ser superior al 50%. El objetivo primario del estudio fue el acontecimiento combinado de angina inestable, infarto o muerte de causa cardíaca.

## Resultados

Las características clínicas y angiográficas de los 3 grupos fueron similares. En los pacientes operados un total de  $3,1 \pm 0,8$  vasos fueron revascularizados, mientras que en los pacientes tratados con angioplastia un total de  $1,9 \pm 0,7$  vasos fueron dilatados. En el 70% de estos pacientes se utilizaron stent. La aparición de infarto de miocardio con onda Q fue más frecuente (8,7%) en el grupo de angioplastia que en el grupo quirúrgico (1,9%) o de tratamiento médico (3,2%). La mortalidad hospitalaria fue similar en los 2 grupos revascularizados: 2,5% en el grupo de angioplastia y 2,5% en el grupo quirúrgico. Durante el primer año de seguimiento se requirieron nuevos procedimientos de revascularización en el 8,5% de los pacientes del grupo angioplastia y en el 0,5% del grupo quirúrgico ( $p < 0,001$ ). En los pacientes asignados a tratamiento médico, 14 fueron operados, 8 requirieron angioplastia y 4 (2%) murieron de causa cardíaca. Tanto la cirugía como la angioplastia redujeron de forma significativa los síntomas y la isquemia inducible. La supervivencia libre de acontecimientos al año de seguimiento fue mejor en el grupo quirúrgico.

## Conclusión

*a)* El tratamiento médico se asoció a una incidencia menor del objetivo principal del estudio (muerte cardíaca, infarto o angina inestable) en comparación con la angioplastia coronaria; *b)* la revascularización quirúrgica fue superior al tratamiento médico para aliviar los síntomas de angina; *c)* los pacientes tratados con angioplastia necesitaron más frecuentemente una reintervención que los pacientes operados, y *d)* la supervivencia libre de acontecimientos durante el seguimiento fue mejor en el grupo quirúrgico.

## ESTUDIO SVG WRIST (WASHINGTON RADIATION FOR IN-STENT RESTENOSIS TRIAL FOR SAPHEOUS VEIN GRAFTS)

Resultados finales del estudio aleatorizado SVG WRIST comparando el tratamiento convencional con la utilización adicional de braquiterapia en pacientes con reestenosis intra-stent difusas en puentes de vena safena.

Ron Waksman, Washington, EE.UU., por los investigadores del estudio SVG WRIST.

## Antecedentes

El estudio SVG WRIST es un estudio doble ciego y aleatorizado, aprobado por la FDA, en pacientes con reestenosis intra-stent difusas sobre puentes aortocoronarios de safena.

## Métodos

Se incluyeron 120 pacientes (60 en cada grupo) con reestenosis intra-stent difusas cuyo tratamiento inicial fue láser (50% de los pacientes), aterectomía de rotación o uso adicional de stent (50% de los pacientes). Tras la intervención, un catéter –no centrado– fue posicionado en el segmento previamente tratado y los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a la administración de radiación gamma ( $^{192}\text{Ir}$ ) o a una fuente inactiva. Las fuentes fueron de 6, 10, y 14 subunidades, permitiendo radiar un segmento de  $44 \pm 9$  mm de longitud media (en lesiones  $< 47$  mm de longitud). En vasos  $\leq 4$  mm la dosis de radiación prescrita fue de 14 o 15 Gy a 2 mm de distancia del centro de la fuente radiactiva. En vasos  $> 4$  mm de diámetro se prescribieron 15 Gy a 2,4 mm. El tiempo medio de exposición fue de  $22 \pm 7$  minutos. Los pacientes que presentaron reestenosis durante el seguimiento pudieron ser radiados si previamente habían recibido placebo. Durante el desarrollo del estudio se acordó aumentar la duración del tratamiento antiagregante para evitar la trombosis tardía.

## Resultados

La fase de inclusión finalizó en agosto de 2000 y la radiación fue administrada con éxito en todos los casos. Ambos grupos tenían características clínicas similares (50% infarto previo, 50% reestenosis previa del segmento tratado). Una elevación ( $\times 3$ ) de CPK-MB se detectó en 7% de los pacientes radiados y en 10% del grupo placebo. Analizando todo el segmento angiográfico, que incluía la lesión y sus bordes, la tasa de reestenosis fue significativamente menor (21 frente a 45%;  $p < 0,001$ ) en los pacientes radiados. A los 6 meses de seguimiento 2 pacientes del grupo radiación y 3 del placebo murieron. La necesidad de nueva revascularización de la lesión diana se redujo un 79% en el grupo radiado (10 frente a 48%;  $p < 0,01$ ). La necesidad de revascularización del vaso tratado, junto con la aparición de acontecimientos cardíacos adversos, se redujo en un 64% en el grupo radiado.

## Conclusión

a) El tratamiento de reestenosis intra-stent difusas en puentes de safena está asociado con una alta tasa de recurrencias; b) la braquiterapia es una técnica segura y eficaz en estos pacientes y no presenta problemas tipo efecto borde o oclusiones tardías; c) la braquiterapia reduce la recurrencia angiográfica y mejora la evolución clínica de estos pacientes.

## ESTUDIO CURE (CLOPIDOGREL IN UNSTABLE ANGINA TO PREVENT RECURRENT ISCHEMIC EVENTS)

Efectos del tratamiento con clopidogrel en la angina inestable para la prevención de acontecimientos isquémicos recurrentes.

Jeffrey L. Anderson, MD, University of Utah, Salt Lake City, y Sanjiv Kaul, University of Virginia, Charlottesville, EE.UU.

## Antecedentes

A excepción de la aspirina, existen pocos tratamientos antitrombóticos orales con eficacia probada en los síndromes coronarios agudos (SCA). El estudio CURE es un ensayo clínico internacional que pretende determinar si la combinación del tratamiento agudo y a largo plazo con el agente inhibidor plaquetario clopidogrel y aspirina es superior al tratamiento con aspirina sola en pacientes con SCA.

## Métodos

El estudio fue aleatorizado, doble ciego y con grupos paralelos. Pacientes con SCA o infarto de miocardio (IM) sin onda Q recibieron 75-325 mg de aspirina y después fueron asignados al azar a tratamiento con clopidogrel (una toma de 300 mg seguida de 75 mg/día) o a placebo, durante un período de 3 meses a 1 año. El objetivo principal del estudio fue analizar el evento combinado de muerte cardiovascular (CV), IM o accidente cerebrovascular (ACVA). El objetivo principal coordinado fue analizar el acontecimiento combinado de muerte CV, IM, ACV o isquemia refractaria. Ésta se definió según los siguientes criterios: durante la estancia hospitalaria la isquemia recurrente se producía con terapia máxima, se observaban cambios electrocardiográficos y era preciso intervenir en el plazo de un día; o bien, tras el alta hospitalaria si era precisa la rehospitalización del paciente, con episodio de angina inestable con cambios electrocardiográficos. La isquemia severa se definió como isquemia refractaria sin necesidad de intervención en el plazo de un día. La isquemia recurrente se definió como otros tipos de episodio de angina. Los objetivos relativos a la seguridad fueron el análisis de los acontecimientos combinados de hemorragia grave (que incapacita, intracraneal sintomática, intraocular, o que precisó transfusión de sangre  $> 2$  unidades). Los episodios hemorrágicos se clasificaron como hemorragia con riesgo para la vida (descenso de Hb  $> 5$  g/dl; hipotensión que precisa tratamiento inotrópico; hemorragia que requiere cirugía o  $> 4$  unidades de sangre; hemorragia intracraneal) u «otro tipo de hemorragia».

## Resultados

*Pacientes.* El estudio incluyó a 12.569 pacientes (39% mujeres) de 482 hospitales de 28 países. Las características de los pacientes eran similares en los dos grupos de tratamiento. El 75% presentaba angina inestable; el 25% elevación de los valores enzimáticos o de troponina; el 94% ECG anormal y la mitad presentaba

TABLA 1

	Placebo (n = 6.303)	Clopidogrel (n = 6.259)			
	Eventos (%)	Eventos (%)	RR	IC	p
Objetivo principal	11,47	9,28	0,8	0,72-0,89	0,00005
Muerte CV	5,49	5,06	0,92	0,79-1,07	
IM	6,68	5,19	0,77	0,68-0,89	
ACV	1,4	1,2	0,65	0,63-1,16	
Muerte no CV	0,70	0,67	0,96	0,63-1,46	

TABLA 2

	Placebo (n = 6.303)	Clopidogrel (n = 6.259)			
	Eventos (%)	Eventos (%)	RR	IC	p
Objetivo principal coordinado	19,02	16,7	0,86	0,79-0,94	0,0004
Isquemia refractaria	9,4	8,8	0,93	0,83-1,04	
Durante estancia hospitalaria	2,09	1,42	0,69	0,53-0,91	
Tras alta hospitalaria	7,66	7,67	1,00	0,68-1,14	
Isquemia grave	5,03	3,83	0,75	0,64-0,89	0,00

una desviación del segmento ST. La mayoría de estos pacientes recibió tratamiento médico óptimo.

Se administró la siguiente medicación: heparina (46%), heparina de bajo peso molecular (56%), bloqueadores beta (> 75%) e inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (50%).

Se observó una reducción del 20% del riesgo relativo en el acontecimiento principal ( $p = 0,00005$ ) debida a una reducción del 23% de IM (tabla 1). Se observó también una tendencia a la reducción de ACVA, sin aumento de la tasa de hemorragia intracraneal, y una tendencia a la reducción del riesgo de muerte CV.

El acontecimiento combinado del objetivo principal (muerte/IM + isquemia refractaria) se redujo en un 14% ( $p = 0,0004$ ), debido fundamentalmente a una reducción del 31% de la isquemia refractaria durante la estancia hospitalaria (tabla 2). También hubo una reducción del 25% de la isquemia grave ( $p = 0,001$ ).

Los beneficios del clopidogrel se apreciaron muy pronto. Durante el primer día se observó una reducción relativa del 20% en el acontecimiento compuesto de muerte, IM y ACV. Si se añade la isquemia grave al análisis se observa una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo del 33% al final del primer día (149 frente a 100 acontecimientos). Las curvas de Kaplan-Meier para el objetivo principal comenzaron a divergir a las 2 h (reducción del riesgo relativo del 33%;  $p = 0,002$ ) y continuaron con la misma tendencia, lo que sugiere que la dosis oral de clopidogrel actúa rápidamente y que los beneficios se mantienen durante mucho tiempo.

*Subgrupos.* En los 3 subgrupos –pacientes con/sin desviación del segmento ST importante y elevación enzimática/troponina– se mantuvieron los beneficios,

con una reducción del riesgo relativo del 20% en el acontecimiento compuesto de muerte/IM/ACV en cada subgrupo. Los intervalos de confianza de esta reducción fueron menores a la unidad. En los pacientes con revascularización previa ( $n = 2.246$ ) hubo una reducción del 45% en el acontecimiento combinado del objetivo principal (14,6 frente a 8,4% en el grupo de clopidogrel, RR = 0,55; IC del 95%, 0,43-0,72) comparado con una reducción del riesgo del 13% en el resto de la cohorte de pacientes, que también fue estadísticamente significativa. Aproximadamente 4.500 pacientes fueron sometidos a revascularización después de la selección aleatorizada y se apreció una reducción del riesgo del 19% en el objetivo principal. Entre los pacientes que no fueron sometidos a revascularización se observó una reducción del riesgo similar (21%). Ambos resultados son estadísticamente significativos.

*Complicaciones hemorrágicas.* Se observó un exceso de las hemorragias mayores definidas anteriormente (3,6 frente a 2,7% en el grupo placebo;  $p = 0,003$ ). Sin embargo, no se observó un exceso de hemorragias con peligro para la vida (2,1 frente a 1,8% en el grupo placebo;  $p = 0,27$ ). Como cabría esperar, hubo un aumento de hemorragias leves del 1,0% en el grupo placebo a 1,6% en el grupo de clopidogrel ( $p < 0,0001$ ). Se observó también un pequeño aumento de la necesidad de transfusiones del 2,2 al 2,8% (RR = 1,28;  $p = 0,03$ ).

## Conclusiones

1. El clopidogrel reduce significativamente el riesgo de: a) muerte CV, IM y ACV en una quinta parte ( $p < 0,00005$ ); b) muerte CV, IM, ACV e isquemia refractaria

ria en una sexta parte ( $p < 0,0004$ ), y *c*) revascularización temprana, isquemia grave y recurrente y fallo cardíaco en alrededor del 20-25% durante la estancia hospitalaria.

2. Los beneficios del clopidogrel se obtuvieron a costa de un pequeño riesgo del 1% de exceso absoluto de hemorragias mayores, aunque sin peligro para la vida.

3. Los beneficios comienzan a apreciarse muy pronto (durante las primeras 2 h de la primera toma).

4. El tratamiento de 1.000 pacientes durante una media de 9 meses previno aproximadamente 28 acontecimientos mayores en 23 pacientes, con el costo de 3 hemorragias con peligro para la vida y 3 transfusiones.

5. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos.

### ESTUDIO ADORE (AGGRESSIVE DIAGNOSIS OF RESTENOSIS)

Estudio sobre el diagnóstico agresivo de la restenosis.

Mark J. Eisenberg, MD, Jewish General Hospital, Montreal, Canadá.

La restenosis es una complicación frecuente después de los procedimientos de revascularización. No hay consenso en cuanto al uso de pruebas funcionales tras las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) debido a la ausencia de estudios aleatorizados. El estudio ADORE examina el papel de las pruebas funcionales en pacientes sometidos a revascularización.

Según los resultados del estudio se concluye que las pruebas funcionales selectivas de rutina tras ICP no implican ninguna diferencia de los índices de calidad de vida ni una reducción de los acontecimientos clínicos. Las pruebas de rutina no resultan en ningún exceso de procedimientos cardíacos. Los hallazgos del estudio confirman la validez de las recomendaciones actuales de la American Heart Association/American College of Cardiology y que son necesarios otros estudios para estudiar subgrupos de población de alto riesgo.

### ESTUDIO AGENT (ADENOVIRUS FIBROBLAST GROWTH FACTOR [FGF]-4 ANGIOGENIC GENE THERAPY TRIAL FOR STABLE ANGINA)

Estudio sobre la terapia angiogénica con el factor de crecimiento adenovirus fibroblasto (FGF)-4 para la angina estable.

Cindy L. Grines, MD, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, EE.UU.

#### Antecedentes

Las limitaciones de las estrategias tradicionales para el tratamiento de la angina estable han estimulado la

búsqueda de nuevas terapias. Los estudios preclínicos sobre la administración de adenovirus 5, expresando FGF-4, apuntan hacia un beneficio clínico y evidencia histológica de angiogénesis. El estudio AGENT es el primer ensayo clínico en humanos para probar la infusión intracoronaria de terapia genética con el fin de promover la angiogénesis. El objetivo de este estudio es documentar la seguridad del procedimiento y calcular las dosis para futuros estudios. El estudio no pretende probar la eficacia de la terapia.

#### Métodos

Se trata de un estudio doble ciego, controlado por placebo, que utiliza 5 dosis ascendentes de transferencia genética de FGF-4 mediado por adenovirus. Un total de 60 pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a la terapia génica y 19 a la terapia convencional (aleatorización 3:1). Los criterios de inclusión fueron: angina estable clase 2-3 de la CCS; enfermedad coronaria documentada; capacidad de ejercicio durante 3 min con una variabilidad durante la prueba de esfuerzo menor al 25%; angina asociada al esfuerzo y depresión del ST mayor o igual a 1 mm, y ECG interpretable. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad aortoostial, enfermedad de tronco común izquierdo o enfermedad vascular periférica grave, injertos; ACTP durante los 6 meses previos, enfermedad hepática, VIH u otros trastornos inmunológicos, cáncer en los últimos 10 años; retinopatía proliferativa y diabetes de tipo 1. Con el objeto de incluir a más pacientes se enmendó el protocolo que excluía a pacientes con tiempos largos de ejercicio ( $> 10$  min) y se permitió la inclusión de un tipo más amplio de pacientes (angina clase 2-4; insuficiencia cardíaca crónica clase 1-3 de la NYHA; fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $> 30\%$  en lugar de  $> 40\%$  e injertos permeables). Los pacientes incluidos según estos criterios formaron una sexta categoría («grupo de dosis 4»). Se administró el adenovirus por una inyección subselectiva en cada una de las arterias coronarias mayores. Los pacientes fueron monitorizados en el hospital durante 24 h y se mantuvo un seguimiento exhaustivo mediante exámenes físicos regulares, medición de los valores de FGF-4 y de los anticuerpos adenovíricos, análisis de semen para ADN vírico y exámenes de retina.

#### Resultados

En ambos grupos de tratamiento se mantuvo un equilibrio demográfico.

*Seguridad.* La mediana de la primera extracción del virus en el primer paso a través del corazón fue de 87%. El virus no fue detectado ni en orina ni en análisis subsiguientes de ADN en semen. Hubo un aumento del título de anticuerpos en los pacientes. No se encontró FGF-4 circulante en sangre venosa en ningún mo-

mento. No hubo efectos adversos durante la infusión intracoronaria. Algunos pacientes presentaron episodios de fiebre en el grupo de tratamiento durante la estancia hospitalaria (incidencia observada en la dosis más alta). Hubo 3 casos de tumor maligno en ambos grupos de tratamiento determinados por análisis extensivos (incluido el análisis tumoral de ADN) que no están asociados al adenovirus.

*Análisis de eficacia.* Se realizó un análisis conjunto del principio activo-placebo. Aunque se apreció un efecto placebo marcado, la mejoría en el grupo de tratamiento fue mayor. Se observó una mejoría significativa en pacientes con un tiempo de test de esfuerzo (TTE) basal de menos de 10 min (después de que los pacientes con TTE largos fueran excluidos según las enmiendas del protocolo). La respuesta a las distintas dosis fue variable y no se observaron respuestas específicas a las dosis.

## Conclusiones

1. Se observó un efecto antiisquémico del FGF-4 comparado con el placebo, con una mejoría mayor en los tiempos del test de esfuerzo. Se observó un efecto placebo notable, aunque el fármaco del estudio proporciona beneficios superiores al efecto placebo.

2. En algunos subgrupos de pacientes se apreciaron mayores beneficios: en los pacientes con menos anticuerpos neutralizadores del adenovirus basales y en aquellos con mayor perjuicio de la tolerancia basal al ejercicio (tiempo de ejercicio < 10 min).

3. La administración intracoronaria de FGF-4 es segura y se tolera bien.

4. Las dosis de partículas víricas de  $10^9$  y  $10^{10}$  parecen ser apropiadas para futuros estudios.

5. Una sola infusión intracoronaria de adenovirus podría ser una nueva e importante modalidad terapéutica para el tratamiento de la angina.

## ESTUDIO TRAFFIC (THERAPEUTIC ANGIOGENESIS WITH RECOMBINANT FIBROBLAST GROWTH FACTOR [FGF]-2 FOR INTERMITTENT CLAUDICATION: RESULTS AFTER 180 DAYS)

Terapia de angiogénesis con el factor de crecimiento fibroblasto recombinado (FGF)-2 en la claudicación intermitente: resultados a los 180 días.

Robert Lederman, MD, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland, EE.UU.

El FGF-2 es una proteína recombinante que promueve la angiogénesis. El estudio TRAFFIC fue diseñado para examinar el papel del FGF-2 intrarterial en la mejoría de la capacidad de ejercicio en pacientes con enfermedad vascular periférica infrainguinal (EVP) y para probar la hipótesis de que la administración de FGF-2 repetida a los 30 días es mejor que la administración de una sola dosis. Los resultados del

estudio demuestran que una sola infusión de FGF (30 µg/kg) mejora significativamente la capacidad de ejercicio expresada por los PWT (Peak Walking Times) a los 90 min comparada con el placebo. La infusión repetida a los 30 días no aumenta el beneficio. A los 180 días no hay diferencias en los PWT del grupo placebo y del grupo de tratamiento debido a una mejoría en el grupo placebo.

## ESTUDIO PILOTO STAF (STRATEGIES OF TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION PILOT STUDY: MORTALITY AND STROKE RATES IN A TRIAL OF RHYTHM CONTROL VERSUS RATE CONTROL IN ATRIAL FIBRILLATION)

Estudio piloto sobre las estrategias de tratamiento de la fibrilación auricular: estudio de las tasas de mortalidad y ACVA basado en la comparación del control del ritmo y el control de la frecuencia en la fibrilación auricular.

Joerg Carlsson, MD, Klinikum Lippe-Detmold, Detmold, Alemania.

## Antecedentes

En los pacientes con fibrilación auricular (FA) se desconoce si a largo plazo el control de la frecuencia cardíaca es mejor que el control del ritmo cardíaco en relación con la mortalidad, calidad de vida y otras complicaciones. Con el estudio STAF se pretende determinar si la estrategia de control del ritmo cardíaco fue efectiva a la hora de reducir la mortalidad y la morbilidad asociadas con la FA en comparación con la estrategia de anticoagulación y control de la frecuencia cardíaca.

## Métodos

El estudio STAF es un estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, con 2.000 pacientes y un poder estadístico del 80%, diseñado para detectar la reducción de la incidencia del acontecimiento combinado del objetivo principal del 15 al 10% durante un período de seguimiento de 2 años. De forma preliminar se realizó un estudio piloto con 200 pacientes. Se asignaron 100 pacientes a cada estrategia con un período de seguimiento de un año. El objetivo principal fue analizar el acontecimiento compuesto de muerte, episodio cerebrovascular, resucitación cardiopulmonar y embolismo sistémico. Los objetivos secundarios fueron el análisis de los siguientes acontecimientos: parámetros ecocardiográficos (función y dimensión del ventrículo izquierdo, dimensión auricular), ingreso hospitalario, síncope, calidad de vida, complicaciones hemorrágicas y deterioro del fallo cardíaco. Los criterios de inclusión fueron: fibrilación auricular durante al menos 4 semanas; dilatación de la aurícula izquierda (> 45

mm); fallo cardíaco crónico (como mínimo de clase II de la NYHA); disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 45%) y cardioversiones previas con fibrilación auricular recurrente. Los criterios de exclusión fueron: fibrilación auricular de larga duración (FA «permanente») definida como FA durante más de 2 años; dilatación grave de la aurícula izquierda (> 70 mm); disfunción grave del VI (FE < 20%); síndrome de Wolff-Parkinson-White; modificación nodal o ablación auriculoventricular previa; anticoagulación contraindicada; cardioversión reciente con éxito (durante los últimos 4 meses), y FA paroxística. El control del ritmo cardíaco se alcanzó mediante la cardioversión (externa o interna) con anticoagulación adecuada antes y después de la cardioversión (aproximadamente 4 semanas cada una). El tratamiento profiláctico fue la administración de un agente de clase I (si la función del VI era normal) o de amiodarona (si la función del VI era anormal). El control de la frecuencia cardíaca se obtuvo con la administración a largo plazo de anticoagulantes y terapia farmacológica (digoxina, bloqueadores beta) o ablación/modificación nodal auriculoventricular.

## Resultados

Las características demográficas eran similares en los dos grupos del estudio. La edad media de la población era 65 años. Para casi la mitad de los pacientes la fibrilación auricular constituyó el primer acontecimiento. Sin embargo, los pacientes del grupo de control de la frecuencia cardíaca estaban más sintomáticos al inicio del estudio y presentaban una FEVI menor. La hipertensión fue la condición subyacente favorecedora de la aparición de FA. No se observó una diferencia significativa en el objetivo principal entre el grupo (1) de control del ritmo cardíaco (5,5%) y el grupo (2) de control de la frecuencia cardíaca (6,1%). Los pacientes del grupo 1 fueron hospitalizados más frecuentemente ( $p < 0,001$ ), porque precisaban cardioversión y anticoagulación. Tampoco se apreciaron diferencias en la calidad de vida. Durante el seguimiento, el ritmo sinusal fue bastante bajo en el grupo de control del ritmo cardíaco; sólo el 23% estaba en ritmo sinusal durante el seguimiento a pesar de recibir hasta 4 cardioversiones y varios fármacos antiarrítmicos. También se realizó el análisis del objetivo principal según la presencia de ritmo sinusal durante el seguimiento. Sólo uno de los 47 pacientes en ritmo sinusal durante el seguimiento tuvo un acontecimiento primario, comparado con 18 de 163 pacientes que no estaban en ritmo sinusal ( $p = 0,045$ ).

## Conclusiones

1. No se observaron diferencias entre los dos grupos del estudio respecto al objetivo principal combinado,

objetivos secundarios o valoración de la calidad de vida.

2. En el grupo de control del ritmo cardíaco hubo más hospitalizaciones debido a las cardioversiones repetidas e inicio de la anticoagulación.

3. Aunque el mantenimiento del ritmo sinusal aparentemente ofrece ventajas (sólo un acontecimiento en pacientes con ritmo sinusal durante el seguimiento), mantener el ritmo sinusal es difícil con cardioversiones y fármacos antiarrítmicos. Esta limitación hace que las dos estrategias parezcan similares, aunque en realidad no lo son.

## ESTUDIO MIRACLE (MULTICENTER INSYNC RANDOMIZED CLINICAL EVALUATION RESULTS OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, CONTROLLED TRIAL TO ASSESS CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN HEART FAILURE)

Evaluación clínica de los resultados del sistema InSync sobre la terapia de resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca.

William T. Abraham, MD, University of Kentucky, EE.UU.

## Antecedentes

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) está emergiendo como un tratamiento prometedor para el fallo cardíaco con disincronía ventricular (retraso en la conducción ventricular). Estudios previos sugieren una mejoría de los síntomas con la utilización de marcapasos biventriculares, aunque se trata de estudios reducidos e insuficientemente controlados. El estudio MIRACLE fue diseñado para valorar los efectos de la terapia de resincronización cardíaca en la calidad de vida y capacidad funcional de pacientes con fallo cardíaco crónico y disincronía ventricular utilizando el sistema InSync de Medtronic.

## Métodos

Tras cumplir con los criterios de inclusión se implantó en 266 pacientes el sistema InSync de Medtronic, que posteriormente fueron asignados de forma aleatorizada al grupo de TRC (modo VDD) ( $n = 134$ ) o de terapia placebo (modo VDI [ $n = 132$ ]). De todo el personal implicado, sólo el médico responsable de introducir el marcapasos conocía el tipo de terapia. Se realizó un seguimiento de 6 meses. No se permitieron cambios en los grupos a excepción de casos con bradicardia sintomática. Tras los 6 meses de seguimiento se permitió que el grupo de control se cambiara al modo de TRC.

El objetivo principal en cuanto a la eficacia fue la valoración de la calidad de vida, clase funcional de la

NYHA y un test de 6 min andando. El objetivo principal de seguridad fue la ausencia de complicaciones asociadas al sistema InSync (dispositivo, electrodo, umbral de estimulación). Los objetivos secundarios de la eficacia fueron: la evaluación metabólica del ejercicio (pico  $VO_2$ , duración del ejercicio); evaluación ecocardiográfica (FEVI, tamaño del VI); evaluación neurohormonal (noradrenalina, péptido natriurético cerebral); y la respuesta compuesta (el paciente mejora, no cambia, empeora).

## Resultados

Las características de los pacientes estaban equilibradas en los 2 grupos del estudio. La edad media de la población fue de 65 años; el 31% eran mujeres; el 90% estaban en la clase III de la NYHA y el 10% en la clase IV. La duración media del QRS fue de 165 ms y la función basal del VI fue del 21%; en ambos grupos, más del 85% de los pacientes recibió IECA, más del 90% recibió diuréticos y aproximadamente la mitad usó bloqueadores beta. La tasa de éxito de los implantes fue del 93%. El sistema InSync superó los criterios de funcionamiento previstos en cuanto a la seguridad y eficacia. En el grupo de TRC se mejoraron los períodos de 6 min andando en una media de 39 metros ( $p = 0,033$ ). El grupo placebo no demostró mejoría de los parámetros basales. También mejoró la calidad de vida en el grupo de TRC. Sin embargo, se apreció un efecto placebo marcado, aunque el grupo de tratamiento tuvo una mejoría mayor (media, 19 puntos) ( $p = 0,013$ ). Se observó una mejoría de la clase de la NYHA. El grupo placebo demostró alguna mejoría, alrededor del 30% de estos pacientes pasaron a la clase II o superior de la NYHA a los 6 meses. Sin embargo, la mejoría fue mayor en el grupo de tratamiento: el 65% de los pacientes estaban en la clase II o superior de la NYHA ( $p = 0,001$ ). En relación a los objetivos secundarios, en el grupo de TRC se mejoró el pico  $VO_2$  basal ( $p = 0,056$ ). Aumentó el tiempo total de ejercicio en ambos grupos, pero el incremento fue sustancialmente mayor en el grupo de TRC. Se apreció una mejoría de 100 s en la duración del ejercicio ( $p = 0,001$ ). El diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) y la FEVI mejoraron (0,5 cm y 6%, respectivamente) respecto a los parámetros basales, mientras que no se observó mejoría en el grupo placebo. Utilizando la respuesta clínica compuesta especificada previamente, el 63% de los pacientes del grupo de TRC mejoraron, comparados con el 38% del grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

## Conclusión

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es segura y se tolera bien. Mejora la calidad de vida, la clase funcional y la capacidad de ejercicio, la función

(FEVI) y geometría (DTDVI) cardíacas y la respuesta clínica compuesta.

## ESTUDIO COPERNICUS (THE CARVEDILOL PROSPECTIVE RANDOMIZED CUMULATIVE SURVIVAL TRIAL: A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED STUDY TO DETERMINE THE EFFECT OF CARVEDILOL ON MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC HEART FAILURE)

Efectos del tratamiento con carvedilol en la mortalidad de los pacientes con fallo cardíaco grave y crónico.

Milton Packer, MD, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, EE.UU.

## Antecedentes

El estudio COPERNICUS examinó los beneficios de la terapia de bloqueadores beta (carvedilol) en pacientes con fallo cardíaco de clase III y IV de la NYHA. Los resultados del objetivo principal pusieron de manifiesto una reducción del 35% de la mortalidad ( $p = 0,00013$ ). Esto motivó la finalización anticipada del estudio. En esta sesión se presentaron los objetivos secundarios y otros objetivos predeterminados.

## Métodos

El objetivo principal del estudio fue analizar la mortalidad debida a todo tipo de causas. Los objetivos secundarios incluyeron el análisis del acontecimiento combinado de mortalidad debida a todo tipo de causas u hospitalización por fallo cardíaco crónico; mortalidad debida a todo tipo de causas u hospitalización por enfermedad cardiovascular; mortalidad debida a todo tipo de causas u hospitalización por otros motivos; valoración global del paciente. Otros análisis predeterminados fueron la utilización de los recursos sanitarios y la seguridad.

## Resultados

Los pacientes tratados con carvedilol presentaron una llamativa reducción, estadísticamente significativa, de los acontecimientos de los objetivos secundarios más importantes (tabla 3).

Hubo una mejoría subjetiva en el grupo de carvedilol, más pacientes se encontraron mejor según su propia opinión. Se redujeron las hospitalizaciones con ausencia de muerte (únicas y múltiples,  $p = 0,0029$  y  $0,021$ , respectivamente). Los pacientes en tratamiento con carvedilol presentaron un 20% menos de hospitalizaciones por cualquier causa ( $p = 0,0012$ ), un 26% menos de hospitalizaciones por enfermedad cardiovascu-

TABLA 3

	Placebo (n = 1.133)	Carvedilol (n = 1.156)	Tasa de riesgo	Intervalo de confianza	p
Muerte/hospitalización por cualquier causa	507	425	0,76	0,67-0,87	0,00004
Muerte/hospitalización por enfermedad cardiovascular	395	314	0,73	0,63-0,84	0,00002
Muerte/hospitalización por fallo cardíaco	357	271	0,69	0,59-0,61	0,000004

lar y un 33% menos de hospitalizaciones por fallo cardíaco (valor de p altamente significativo en ambas) en pacientes que recibieron carvedilol. La estancia hospitalaria de los pacientes tratados con carvedilol se redujo en un 27% ( $p = 0,0005$ ). Esto se debía no sólo a un número menor de hospitalizaciones, sino también a hospitalizaciones más cortas. El carvedilol redujo también la gravedad de cada hospitalización, con menos pacientes que precisaran diuréticos intravenosos, soporte inotrópico y ecocardiografía. La incidencia total de acontecimientos adversos documentados en el estudio fue similar en los dos grupos de pacientes (aproximadamente el 75% en cada grupo). Sin embargo, los pacientes tratados con carvedilol fueron menos propensos a sufrir efectos adversos serios (39 frente a 45,5%;  $p = 0,002$ ), incluidos el fallo cardíaco, shock cardiogénico, taquicardia y fibrilación ventricular, fibrilación auricular y muerte súbita. Todos estos acontecimientos reflejan el empeoramiento de la condición cardíaca subyacente. Se documentaron eventos adversos como bradicardia, mareo e hipotensión, más frecuentemente en el grupo de carvedilol comparado con el grupo placebo. Estos acontecimientos ocurrieron normalmente en el momento de iniciación de la dosis o su aumento. A pesar del temor a utilizar bloqueadores beta en el fallo cardíaco, el grupo de carvedilol no mostró empeoramiento ni en el período inicial ( $p = 0,257$ ) ni durante la fase de mantenimiento; de hecho, el grupo de carvedilol presentó una disminución del empeoramiento del fallo cardíaco ( $p < 0,0001$ ). Se observó menos abandono del tratamiento activo comparado con el placebo.

## Conclusiones

1. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el tratamiento a largo plazo con carvedilol redujo el peligro de muerte o el riesgo combinado de muerte y hospitalización; la frecuencia y severidad de las hospitalizaciones; el riesgo de hospitalizaciones repetidas, y la duración media de cada hospitalización.
2. El carvedilol mejoró la sensación de bienestar general de los pacientes.
3. El carvedilol redujo el riesgo de progresión de la insuficiencia cardíaca.
4. El carvedilol se tolera bien, la tasa de abandono fue muy baja.

5. A pesar del avanzado grado de la insuficiencia cardíaca, no se observó un aumento inicial de la progresión de la misma.

## ESTUDIO CAPRICORN (CARVEDILOL POST-INFARCT SURVIVAL CONTROLLED EVALUATION: A MULTINATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY ON THE EFFECTS OF CARVEDILOL ON MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AFTER MI)

Evaluación controlada de los efectos del carvedilol en la supervivencia tras el infarto de pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

Henry J. Dargie, MD, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido.

## Antecedentes

En la década de los ochenta, los estudios sobre la utilización de bloqueadores beta tras el infarto de miocardio (IM) no incluían la utilización de trombolíticos, aspirina e IECA y, además, generalmente los pacientes con fallo cardíaco tras IM eran excluidos. No existen datos recientes sobre los efectos del tratamiento con bloqueadores beta en los resultados clínicos de pacientes con disfunción del VI tras el IM agudo tratados con terapias modernas. El estudio CAPRICORN fue diseñado para estudiar este tema.

## Métodos

Un total de 1.959 pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a tratamiento con carvedilol ( $n = 975$ ) o placebo ( $n = 984$ ) y comenzaron la terapia con un aumento paulatino de la dosis hasta llegar a una dosis de 25 mg 2 veces al día.

Inicialmente, el objetivo principal del estudio fue el análisis del acontecimiento de mortalidad por todo tipo de causas. Durante el desarrollo del estudio y debido a que la tasa de acontecimientos prevista era mucho más alta que la que se estaba observando, el comité directivo cambió el objetivo principal de análisis del acontecimiento combinado de mortalidad por todo tipo

de causas (como se había planeado inicialmente) por otro de análisis de mortalidad por todo tipo de causas y hospitalizaciones cardiovasculares. El estudio fue diseñado para tener un poder estadístico del 90% y para detectar una reducción del 23% en los objetivos. Los objetivos secundarios fueron el análisis del acontecimiento combinado de muerte súbita y la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

## Resultados

Las características de los pacientes eran similares en ambos grupos del estudio. La edad media fue 63 años y la media de FEVI fue del 32%; el 45-47% de los pacientes recibieron trombolíticos; más del 85% recibieron aspirina y más del 97% recibieron IECA.

La medicación activa fue bien tolerada con una tasa de abandono permanente del 20% aproximadamente en ambos grupos del estudio. La mortalidad por todo tipo de causas se redujo en el 23% en el grupo de tratamiento (12 frente a 15%;  $p = 0,031$ ). Las curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por todo tipo de causas comenzaron a separarse poco después de la aleatorización y continuaron divergiendo. El segundo objetivo principal demostró una tendencia hacia la reducción en el grupo de tratamiento (35 frente a 37%;  $p = 0,296$ ). Los acontecimientos combinados secundarios de muerte por todo tipo de causas y hospitalización por fallo cardíaco también demostraron una marcada tendencia hacia la reducción. Los análisis posteriores pusieron de manifiesto una reducción importante del IM no fatal del 41% ( $p = 0,014$ ). El acontecimiento combinado de muerte por todo tipo de causas e IM no fatal se redujo en el 29% ( $p = 0,002$ ).

## Conclusiones

1. El carvedilol reduce la mortalidad por todo tipo de causas en pacientes con disfunción del VI tras IM agudo.
2. Por cada 43 pacientes tratados se salva una vida al año.
3. El carvedilol reduce la incidencia de acontecimientos coronarios mayores, en particular el IM no fatal.

### **ESTUDIO RITZ-2 (RANDOMIZED INTRAVENOUS TEZOSENTAN CA-051-302: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TEZOSENTAN IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE)**

Estudio sobre los efectos y la seguridad del tratamiento con Tezosentan CA-051-302 en pacientes con fallo cardíaco agudo descompensado.

Guillermo Torre-Amione, MD, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EE.UU.

Los elevados valores de endotelina I (ET I) producen un deterioro del sistema cardiovascular debido a sus propiedades vasoconstrictoras y a su capacidad para promover hipertrofia y fibrosis cardíacas. Estos efectos están mediados por los receptores  $ET_A$  y  $ET_B$ . El tezosentan es un antagonista dual de los receptores  $ET_A/ET_B$  que mejora los parámetros hemodinámicos. El estudio RITZ-2 evalúa los efectos de dos dosis de tezosentan en una amplia población con fallo cardíaco.

Los resultados del estudio permiten concluir que 50 y 100 mg/h de tezosentan aumentan significativamente el índice cardíaco y reducen la presión de enclavamiento capilar pulmonar en el fallo cardíaco agudo descompensado. El tezosentan mejora la disnea en ambas dosis y 50 mg/h pueden mejorar los tiempos de empeoramiento del fallo cardíaco o muerte. Todo ello permite considerar que el tezosentan es una terapia segura en el tratamiento del fallo cardíaco agudo descompensado. Las dosis óptimas de tezosentan pueden ser 25-50 mg/h.

### **ESTUDIO AMI-SK (IMPROVED REPERFUSION AND CLINICAL OUTCOME WITH ENOXAPARIN AS AN ADJUNCT TO STREPTOKINASE THROMBOLYSIS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION)**

Estudio sobre los efectos de la enoxaparina combinada con la trombólisis con estreptocinasa en la mejoría de la reperfusión y de los resultados clínicos en el infarto agudo de miocardio.

Ángeles Alonso, MD, Clínica Puerta de Hierro, Madrid, España.

## Antecedentes

En el estudio HART II se ha demostrado que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) es más efectiva que la heparina no fraccionada en la mejoría de las tasas de permeabilidad cuando es utilizada en conjunción con la alteplasa. La alteplasa, reteplasa y tenecteplasa requieren el uso combinado de heparina intravenosa, pero la Sociedad Europea de Cardiología y la American College of Cardiology/American Heart Association no recomiendan la administración combinada con estreptocinasa. Sin embargo, la reoclusión es frecuente con estreptocinasa (estimada en el 10% hospitalaria y 30% a los 3 meses) y se podría prevenir con el uso combinado de HBPM. El estudio AMI-SK fue diseñado para probar la hipótesis de que la utilización conjunta de enoxaparina y estreptocinasa mejora la tasa de permeabilidad y reduce la reoclusión, lo que se traduciría en una reducción del tamaño del infarto y una mejoría de los resultados clínicos.

TABLA 4

	Placebo (n = 187)	Enoxaparina (n = 202)	p
Flujo TIMI 3	57,8%	70,3%	< 0,01
Flujo TIMI 2 o 3	71,7%	87,6%	< 0,001

TABLA 5

Resolución completa del segmento ST	Placebo	Enoxaparina	p
90 minutos	11,1%	15,7%	0,012
180 minutos	25,4%	35,3%	0,004

## Métodos

Pacientes adultos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que se presentaron durante las 12 primeras horas fueron tratados con 1,5 millones de unidades de estreptocinasa durante 60 min y 100-325 mg de aspirina. Después fueron asignados de forma aleatorizada a placebo (n = 243) o a enoxaparina (n = 253). La enoxaparina fue administrada en un bolo intravenoso de 30 mg seguido de 1 mg/kg subcutáneo cada 12 h durante 5-8 días. Se realizó angiografía coronaria a los 5-8 días; el 78% de los pacientes presentaron una coronariografía evaluable. El objetivo principal de eficacia fue una tasa de permeabilidad con flujo TIMI 3 en la arteria relacionada con el infarto. Los objetivos secundarios de la eficacia fueron la resolución temprana del segmento ST (valorada a los 90 y 180 min), los resultados clínicos de muerte, reinfarto y angina a los 30 días. El objetivo principal de seguridad fue el análisis de los episodios hemorrágicos a los 30 días.

## Resultados

Se apreció una reducción significativa en el acontecimiento principal de eficacia en el grupo de enoxaparina. Se obtuvieron coronariografías evaluables en 187 pacientes del grupo placebo y en 202 pacientes del grupo de tratamiento a los 5-10 días (tabla 4).

Los objetivos secundarios de la eficacia también mejoraron con enoxaparina. Se observó una normalización completa del segmento ST a los 90 y 180 min (resolución > 70%) más frecuente en el grupo de enoxaparina (tabla 5).

El acontecimiento clínico compuesto de muerte, reinfarto y angina a los 30 días también se redujo significativamente en el grupo de enoxaparina (13,4 frente a 21%; p = 0,03). Se apreció una tendencia hacia más acontecimientos hemorrágicos mayores en el grupo de enoxaparina (4,8 frente a 2,8%; p = 0,2), debida mayormente a un descenso de la hemoglobina mayor a

3 g/dl. Un dato importante es que no hubo aumento de hemorragia intracraneal o de la necesidad de transfusiones en el grupo de enoxaparina.

## Conclusiones

1. La administración conjunta de estreptocinasa y enoxaparina durante 5 días resulta en una mejoría de la permeabilidad a los 5-10 días, en una mayor normalización del segmento ST a los 90 y 180 min y en menos acontecimientos clínicos a los 30 días. Estos beneficios se obtienen sin un incremento del riesgo de hemorragia.

2. Estos hallazgos precisan ser confirmados en estudios más amplios.

## ESTUDIO PRINCE (THE PRAVASTATIN INFLAMMATION/CRP EVALUATION)

Estudio sobre la relación entre tratamiento con pravastatina e inflamación/proteína C reactiva.

Paul Ridker, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts, EE.UU.

Se ha demostrado que los tests de alta sensibilidad de la proteína C reactiva (hs-CRP) son buenos predictores del riesgo de eventos cardíacos en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Estudios realizados en mujeres sugieren que los valores elevados hs-CRP son un factor de riesgo en ausencia de enfermedad coronaria establecida. Los análisis del estudio CARE demostraron que la pravastatina produce una reducción sustancial del riesgo cardíaco en pacientes con evidencia de inflamación (hs-CRP elevado). El estudio PRINCE fue diseñado para probar de forma prospectiva la hipótesis de que la pravastatina reduce la concentración de hs-CRP en pacientes con o sin enfermedad coronaria y para determinar si el efecto de la pravastatina en el hs-CRP es dependiente o independiente del efecto hipolipemiente del fármaco.

El estudio confirma los efectos de la pravastatina en los valores de CRP y la mínima asociación entre el cambio en los niveles de CRP y los cambios en los niveles lípidos. El estudio extiende estas observaciones a una cohorte de pacientes de prevención primaria. Los efectos se hacen notorios a las 12 semanas.

## ESTUDIO TACTICS-TIMI 18 (TREAT ANGINA WITH AGGRSTAT AND DETERMINE COST OF THERAPY WITH AN INVASIVE OR CONSERVATIVE STRATEGY)

Determinación de los costes del tratamiento de la angina con aggrastat seguido de una estrategia invasiva o de una estrategia conservadora.

William Weintraub, MD, Emory University Hospital, Atlanta, Georgia, EE.UU.

## Antecedentes

El estudio TACTICS-TIMI 18 incluyó a 2.220 pacientes con angina inestable/IM sin elevación del segmento ST que fueron asignados de forma aleatorizada a una estrategia invasiva o a una estrategia conservadora tras ser tratados con aspirina, heparina y tirofiban. El estudio puso de manifiesto un beneficio significativo en el objetivo principal a favor de la estrategia invasiva a los 6 meses (tabla 6).

El estudio TACTICS es el primero en estudiar de forma prospectiva los costes de cada estrategia en los 1.722 pacientes reclutados en hospitales no dependientes de la red del Veteran Affairs. La primera hipótesis del estudio económico fue que a los 6 meses los costes de la terapia invasiva y de la conservadora para el tratamiento de la angina inestable/IM sin-ST serían similares. Se analizaron otros objetivos secundarios como los costes de la hospitalización inicial, los costes a los 30 días y datos sobre calidad de vida.

## Resultados

Como era de esperar, las hospitalizaciones iniciales fueron más costosas en el grupo de tratamiento invasivo (14.660 frente a 12.667 dólares; diferencia 1.994 dólares; IC del 95%, 688-3.320 dólares). Los costes del seguimiento a los 6 meses fueron más bajos en el grupo de terapia invasiva (6.063 frente a 7.203 dólares; diferencia 1.140 dólares; IC del 95%, 50-2.165 dólares). El objetivo principal (coste total a los 6 meses) fue 620 dólares más caro en el grupo invasivo (20.626 frente a 19.987 dólares; IC del 95%, 1.273-2.465 dólares), dato que no es significativo. Se observó una reducción significativa de acontecimientos adversos en el grupo invasivo (35 por 1.000 pacientes). Los costes fueron más elevados para los pacientes con valores de troponina elevados y con cambios en el segmento ST, pero en cada una de estas categorías no hubo diferencia entre la estrategia invasiva y la conservadora. En el

TABLA 6

	Conservadora (n = 1.106)	Invasiva (n = 1.114)	OR	p
Objetivo principal	19,4%	15,9%	0,78	0,025
Muerte/IM	9,5%	7,3%	0,74	0,049
Muerte	3,5%	3,3%	0,93	0,74
IM	6,9%	8,4%	0,67	0,029
Rehospitalización por síndrome coronario agudo	13,7%	11,0%	0,78	0,054

grupo con valores positivos de troponina (o cambio en el segmento ST) la reducción del número de acontecimientos con la estrategia invasiva fue sustancialmente mayor, es decir, la estrategia invasiva fue más efectiva. Se observaron tendencias similares en los pacientes diabéticos y no diabéticos. No hubo diferencias entre la utilidad y la calidad de vida entre las dos estrategias. El Cuestionario de Seattle sobre la Angina reveló una mejoría de la angina en ambas estrategias a los 6 meses.

## Conclusiones

1. En el estudio TIMI 18, los costes totales a los 6 meses en ambos grupos de tratamiento fueron similares. Mientras que la estrategia invasiva se asocia con costes iniciales más elevados, la estrategia conservadora se asocia con costes de seguimiento más elevados.
2. Los pacientes con valores positivos de troponina y/o cambios en el segmento ST muestran mayores beneficios con costes similares a los 6 meses.
3. En la angina inestable/IM sin elevación del segmento ST, el tratamiento con bloqueadores de la glucoproteína IIb/IIIa y terapia invasiva se asocia a beneficios significativos, sin incremento adicional de la carga económica.