

Resumen de los ensayos clínicos presentados en la 51.^a Sesión Científica Anual del American College of Cardiology (Atlanta, 17-20 de marzo de 2002)

Javier Bermejo, Fernando Alfonso y Xavier Bosch^a

Editores Asociados y ^aEditor Jefe de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En las 51.^{as} Sesiones Científicas del American College of Cardiology se seleccionaron algunos estudios clínicos para ser presentados en sesiones especiales. Estos estudios se eligieron por considerarse especialmente trascendentes y sus resultados fueron comunicados de forma oral. A continuación, teniendo en cuenta lo allí presentado, se resumen los objetivos, métodos y resultados de estos estudios. Puesto que los resultados todavía no han sido publicados, la información que se ofrece en este artículo se debe interpretar como preliminar.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Seguridad y eficacia del tratamiento con eplerenona, enalapril y con la combinación de ambos en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda: estudio 4E.

Presentado por Bertram Pitt, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.

Estudio llevado a cabo en pacientes con hipertensión arterial leve-moderada e hipertrofia ventricular izquierda, de asignación aleatoria a tratamiento con enalapril o eplerenona, un nuevo antagonista de la aldosterona. El estudio pretende evaluar si la eplerenona es tan efectiva como la espironolactona en estos pacientes, sin los efectos secundarios de este fármaco.

Se asignó de forma aleatoria a 202 pacientes hipertensos a recibir uno de los tres tratamientos: eplerenona (200 mg), enalapril (40 mg) o una combinación de ambos (200 mg/10 mg). Se llevó a cabo un seguimiento clínico de 9 meses. Se incluyó un tratamiento de rescate mediante la asociación de o bien un diurético (hidroclorotiazida 12,5 a 25 mg) o amlodipino (10 mg) en los casos en los que no se redujo la presión arterial a los límites adecuados al final de la semana 8 tras la inclusión (presión arterial diastólica > 90 mmHg o presión sistólica > 180 mmHg). El objetivo principal fue la medida de la masa ventricular izquierda mediante resonancia magnética. Un total de 153

pacientes completaron los estudios de resonancia a la inclusión y al cabo de los 9 meses.

Los tres tratamientos indujeron una disminución significativa de la masa ventricular. La eplerenona demostró ser tan eficaz como el enalapril en reducir la masa ventricular (reducción de 14,5 y 19,7 g con respecto al basal para la eplerenona y el enalapril, respectivamente; $p = \text{NS}$) y la combinación de ambos fármacos (27,2 g) fue más efectiva que la eplerenona aislada ($p < 0,05$ del tratamiento combinado en comparación con la eplerenona aislada; $p = \text{NS}$ en comparación con el enalapril aislado) para disminuir la hipertrofia ($p = 0,007$ de la reducción del tratamiento combinado en comparación con los tratamientos aislados).

Las tres estrategias de tratamiento redujeron la presión arterial diastólica y la relación albúmina-creatinina en orina. Sin embargo, con este objetivo, el tratamiento combinado fue superior a los dos tratamientos aislados (reducción del 74, 62 y 45% para el tratamiento combinado, eplerenona aislada y enalapril aislado, respectivamente). La necesidad de tratamiento coadyuvante de rescate fue del 20% en el tratamiento combinado, del 30% en el grupo de eplerenona y del 59% en el grupo de enalapril.

Efecto del losartán sobre la hipertrofia, la morbilidad y la mortalidad en pacientes hipertensos: estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)

Presentado por Bjorn Dahlöf, Goteborg, Suecia.

Estudio diseñado bajo la hipótesis de que el losartán, un receptor selectivo de los receptores de la angiotensina (AT-1), es potencialmente más efectivo que el tratamiento con bloqueadores beta para revertir la hipertrofia ventricular izquierda y reducir la morbimortalidad en pacientes hipertensos. Así, el losartán reduciría la incidencia de un objetivo primario combinado de mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular o muerte en comparación con el atenolol.

Se incluyó a 9.222 pacientes (edad 55-80 años) con hipertensión arterial esencial (previamente tratada o no) y presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma (ECG), 9.193 de las cuales estuvieron disponibles para el seguimiento basado en la «intención de tratar». Tras una media de 54 meses, la presión arterial fue similar en los dos grupos. En el momento del episodio o al final del período de seguimiento, la dosis media de losartán fue de 82 mg, y un 50% de los pacientes tomaba 100 mg sin la necesidad de tratamiento adicional. La dosis media de atenolol fue de 79 mg, un 43% de los pacientes tomaba 100 mg.

Una vez ajustados los pacientes para el nivel de presión arterial conseguido y el *score* de Framingham para el riesgo de episodios cardiovasculares, la terapia con losartán se asoció con una reducción del 13% en el objetivo primario en comparación con el atenolol ($p = 0,021$). La reducción en el riesgo ajustado de mortalidad cardiovascular con el losartán fue del 11,4% ($p = 0,21$). El riesgo ajustado para ictus fatal y no fatal se redujo en un 24,9% en el grupo de losartán ($p = 0,001$). También se observó una pequeña disminución insignificante del riesgo de infarto de miocardio fatal o no fatal en el grupo de atenolol ($p = 0,49$). La aparición de diabetes mellitus en el seguimiento se vio reducida en un 25% en el grupo tratado con losartán ($p < 0,001$) en comparación con el grupo de atenolol. Además, los pacientes con diabetes mellitus a la inclusión (13% de la población del estudio) fueron los que más se beneficiaron del tratamiento con losartán: en estos pacientes se observó una reducción de la tasa de episodios combinados del 24% ($p = 0,031$), y de la mortalidad global en un 39% ($p = 0,002$), relativa al tratamiento con atenolol.

ARRITMIAS

Supervivencia en pacientes con fibrilación auricular: estudio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)

Presentado por D. George Wyse, Calgary, Alberta, Canadá.

El estudio AFFIRM tuvo por objetivo comparar las estrategias iniciales de control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia ventricular como tratamiento inicial de pacientes mayores con fibrilación auricular, en un diseño aleatorio y controlado en 213 instituciones. El ensayo incluyó a 4.060 adultos con una edad media de 69,7 años en los que se observó fibrilación auricular en el ECG. Para ser tributarios de ser incluidos en el estudio, los pacientes debían presentar fibrilación auricular documentada durante, al menos, 6 h en los 6 meses previos, además de un episodio cualificador para el estudio en las 12 semanas

previas a la inclusión. Los fármacos utilizados para el control de la frecuencia cardíaca fueron, fundamentalmente, digoxina, bloqueadores beta y antagonistas del calcio. En el brazo de control del ritmo se utilizó amiodarona, sotalol o propafenona. El empleo de dicumarínicos fue del 85 al 95% en el grupo sometido a control de la frecuencia cardíaca y del 70% en el brazo de control del ritmo.

La prevalencia de ritmo sinusal disminuyó progresivamente y al final de los 5 años de seguimiento fue del 60% en el grupo asignado a control del ritmo y casi del 40% en el grupo de control de la frecuencia cardíaca. Al final del quinto año de seguimiento se consiguió el control de la frecuencia cardíaca efectiva en más del 80% de los pacientes asignados a este grupo de tratamiento. El objetivo principal del estudio AFFIRM fue la mortalidad por cualquier causa. Tras un seguimiento medio de 3,5 años se observaron 306 muertes en el grupo de control de la frecuencia cardíaca y 356 en el grupo de control del ritmo ($p = 0,058$). La incidencia de accidentes isquémicos cerebrovasculares fue del 5,7 y del 7,3% ($p = \text{NS}$) en los grupos de control de la frecuencia cardíaca y del ritmo, respectivamente. La mayor parte de estos episodios tuvieron lugar en los pacientes en los que se suspendió el tratamiento anticoagulante. Este estudio permite concluir que el control de la frecuencia cardíaca es una estrategia primaria aceptable en los pacientes con fibrilación auricular. La anticoagulación oral parece que debería continuarse en todos los pacientes con factores de riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares.

Control de la frecuencia cardíaca o cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular persistente. Comparación de mortalidad y morbilidad de 2 estrategias aleatorias de tratamiento: el estudio RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation)

Presentado por Harry Crijns, Maastrich, Holanda.

Estudio destinado a comparar las estrategias de control de la frecuencia cardíaca con las de control del ritmo (en este caso mediante cardioversión eléctrica) en pacientes con fibrilación auricular persistente, mediante un diseño multicéntrico de 35 centros en Holanda. La hipótesis nula fue que el control de la respuesta ventricular en la fibrilación auricular persistente no es peor que la estrategia de control del ritmo en términos de mortalidad ni morbilidad. Se incluyó a 522 pacientes con fibrilación o flúter auricular persistente; todos ellos habían sido sometidos a 1 o 2 cardioversiones eléctricas en los 2 años previos a la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados a la estrategia de control de la frecuencia cardíaca utilizando bloqueadores beta, digoxina o antagonistas del calcio, ajustados para un objetivo de frecuencia cardíaca infe-

rior a los 100 lat/min en comparación con el control del ritmo mediante cardioversión eléctrica y profilaxis de recurrencias con sotalol. Se utilizó anticoagulación oral en el grupo tratado para control de la frecuencia cardíaca y se tituló con un objetivo de Ratio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,5. En el grupo de control del ritmo se administraron anticoagulantes orales durante 1 mes previo al intento de cardioversión y se interrumpió en caso de obtenerse ritmo sinusal persistente.

El principal objetivo definido fue el de una combinación de muerte cardiovascular, ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca, complicaciones tromboembólicas, hemorragia grave, implantación de marcapasos y efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. La incidencia de estos episodios combinados fue del 17,2% en el grupo de control de la frecuencia cardíaca y del 22,6% en el grupo de control del ritmo ($p = \text{NS}$). En los pacientes hipertensos, la tasa de episodios fue del 17,3% en los pacientes asignados a control de la frecuencia cardíaca, y del 30,8% en los pacientes con control del ritmo.

Por tanto, la estrategia de control de la respuesta ventricular no está gravada con mayor morbimortalidad que la estrategia de control del ritmo cardíaco en los pacientes con un perfil de alta tasa de recurrencia de la fibrilación auricular. En particular, la estrategia de control del ritmo es especialmente atractiva para los pacientes con un perfil de alto riesgo de sufrir efectos adversos con los fármacos antiarrítmicos y para los pacientes hipertensos.

Mejoría de la supervivencia con la utilización profiláctica de desfibriladores automáticos implantables en pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo: estudio MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II)

Presentado por Arthur J Moss, Rochester, Nueva York, EE.UU.

El estudio MADIT-II tuvo como objetivo evaluar si la implantación de un desfibrilador automático ofrece un beneficio de supervivencia en los pacientes con infarto de miocardio previo y disfunción ventricular izquierda avanzada sin arritmias ventriculares ni necesidad de un estudio electrofisiológico. La base de este estudio fue que la cicatriz en el miocardio constituirá en estos pacientes un sustrato para las arritmias ventriculares y, por tanto, un riesgo de sufrir muerte súbita.

Este estudio empezó en julio de 1997 e incluyó a 1.232 pacientes procedentes de 71 centros. Todos los pacientes tenían edad superior o igual a 21 años y habían sufrido un infarto de miocardio al menos un mes antes de su inclusión en el estudio, corroborado, me-

diante la presencia de onda Q anormal en el ECG, elevación de las enzimas de necrosis miocárdica, defecto fijo en un estudio de perfusión con talio, o bien una acinesia ventricular localizada asociada a la evidencia angiográfica de oclusión de una arteria coronaria. Todos los pacientes tenían una FEVI inferior al 30% documentada en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio, documentada mediante angiografía, medicina nuclear o ecocardiografía. Se excluyó a aquellos pacientes en clase funcional IV por insuficiencia cardíaca, con infarto de miocardio (mes previo) o con procedimientos de revascularización (3 meses previos).

Los pacientes se asignaron en una relación 3:2 a recibir implantación de un desfibrilador ($n = 742$) o tratamiento convencional ($n = 490$). Tras un período de seguimiento de 20 meses, el comité de evaluación de seguridad recomendó la interrupción prematura del ensayo por la demostración de mejoría de la supervivencia en el grupo con desfibrilador. La tasas de mortalidad fueron del 19,8% en el grupo con desfibrilador, y del 14,2% en el grupo que siguió tratamiento conservador, con una razón de riesgo para mortalidad de cualquier causa en el grupo con desfibrilador del 0,69 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,51-0,93; $p = 0,016$), lo que representa una reducción relativa del 31% en la mortalidad para los pacientes con desfibrilador.

Un análisis de subgrupos demostró que el desfibrilador tuvo un efecto beneficioso sobre la supervivencia, independientemente de la edad, sexo, fracción de eyección, clase funcional y anchura del QRS. También el beneficio fue independiente de la presencia o ausencia de bloqueo de rama izquierda, fibrilación auricular o tiempo transcurrido desde el infarto. Sin embargo, la incidencia o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue mayor en los pacientes que recibieron desfibrilador, probablemente debido a un aumento de su supervivencia global.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Estudio de la adenosina en el infarto agudo de miocardio: estudio AMISTAD II (Acute Myocardial Infarction Study with Adenosine II)

Presentado por Allan M. Ross, Washington DC.

La búsqueda de tratamientos coadyuvantes a las estrategias de reperfusión con el objetivo de reducir el tamaño del infarto ha proporcionado, hasta la fecha, resultados desalentadores. En el estudio AMISTAD I, la adenosina en conjunción con el tratamiento trombolítico redujo el tamaño del infarto en un 33% en comparación con los pacientes tratados con placebo más terapia trombolítica. En el estudio AMISTAD II se incluyó a 2.118 pacientes con infarto agudo de miocardio en 13 países, y fueron aleatorizados a dos distintas dosis de adenosina (50 o 70 g/kg/min durante 3 h) o

placebo, seguido de tratamiento fibrinolítico o angioplastia primaria percutánea. En un subgrupo de 243 pacientes se midió el tamaño del infarto mediante gammagrafía con sestamibi al menos 5 días después de la administración del tratamiento. Se comparó la incidencia de episodios clínicos en los 3 grupos tras un seguimiento clínico de 6 meses.

En el análisis de episodios clínicos se agruparon los dos grupos de pacientes sometidos a tratamiento con adenosina y se compararon con los pacientes que recibieron placebo. En un análisis basado en la «intención de tratar», la tasa combinada de muerte o insuficiencia cardíaca fue del 16% en el grupo tratado, en comparación con el 18% en el grupo placebo (reducción relativa del 11%, $p = \text{NS}$). Se observó que el beneficio de la adenosina fue mayor en los pacientes en los que la estrategia de reperfusión fue efectiva, y cuando el tratamiento se llevó a cabo precozmente en la evolución del infarto. En el estudio gammagráfico se demostró una reducción del tamaño del infarto del 27% en los pacientes que recibieron dosis altas de adenosina, en comparación con el grupo placebo.

Efectos del tratamiento breve con azitromicina en la recurrencia de episodios isquémicos en pacientes con síndromes coronarios agudos: estudio AZACS (Azithromycin on Recurrent Ischemic Events in Patients with Acute Coronary Syndrome)

Presentado por Bojan Cercek, Los Angeles, EE.UU.

Estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar el efecto de un tratamiento breve con el antibiótico azitromicina sobre la incidencia de episodios clínicos en pacientes con síndromes coronarios agudos. La hipótesis del estudio fue que la inflamación vascular que lleva a la rotura de la placa aterosclerótica puede estar parcialmente mediada por una infección. Así, se aleatorizó a 1.439 pacientes con síndrome coronario agudo a recibir azitromicina (500 mg el primer día, seguidos de 250 mg/día durante 4 días) o placebo. El principal objetivo fue la combinación de episodios de muerte, infarto agudo de miocardio no fatal e isquemia recurrente que precisase revascularización a los 6 meses de seguimiento. La incidencia de estos episodios no fue distinta entre los dos grupos: 14,3% en el grupo placebo y 14,9% en el grupo tratado. La incidencia de episodios clínicos tras el alta hospitalaria también fue similar entre los dos grupos (el 12,6% en los pacientes que recibieron placebo frente al 12,3% en los pacientes tratados). Tampoco se observaron diferencias en la tasa de episodios en los pacientes con valores elevados de serología para *Chlamydia* (12,5 frente a 13,1% para los grupos placebo y azitromicina, respectivamente). En conclusión, un tratamiento breve con azitromicina no reduce la in-

cidencia de episodios isquémicos o muerte durante un período de seguimiento de 6 meses.

Intervención semanal con azitromicina para la aterosclerosis y sus complicaciones: estudio WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders)

Presentado por Michael Dunne, Londres y Christopher O'Connor, Durham, Carolina del Norte, EE.UU.

El estudio WIZARD se diseñó con el objetivo de estudiar el efecto de 12 semanas de tratamiento sobre los episodios clínicos en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. La población del estudio incluyó a 7.747 pacientes al menos 6 semanas después de un infarto y que tuviesen valores altos en la serología para *Chlamydia pneumoniae*. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con azitromicina (600 mg/día durante 3 días, seguido de 600 mg a la semana durante 11 semanas) o placebo. Se estudió un objetivo combinado de mortalidad de cualquier causa, recurrencia de infarto agudo de miocardio, procedimiento de revascularización y hospitalización por angina a una media de 2,1 años después de la inclusión. Se demostró una disminución no significativa del 7% (relativo) en la incidencia de acontecimientos primarios en el grupo tratado. También se observó una tendencia no significativa de efecto beneficioso del tratamiento en varones, pacientes diabéticos y fumadores. No se halló asociación entre los valores iniciales de la serología y el pronóstico. La incidencia de efectos adversos fue del 13,6 y del 5,2% en los pacientes que recibieron el antibiótico y placebo, respectivamente.

Evaluación aleatoria del tratamiento combinado con integrelín y enoxaparina para el tratamiento del síndrome coronario agudo: estudio INTERACT (Integrelín and Enoxaparina Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome)

Presentado por Shaun Goodman, Toronto, Canadá.

El tratamiento inicial del paciente de alto riesgo con síndrome coronario agudo incorpora la utilización de un fármaco inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. Un asunto pendiente es conocer la seguridad y la eficacia de la combinación del tratamiento con un fármaco inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa y una heparina de bajo peso molecular. El estudio INTERACT se diseñó para determinar el efecto de un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, el eptifibatide asociado a la enoxaparina en pacientes de alto riesgo con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Se incluyó a 746 pacientes con dolor torácico sin elevación del segmento ST, y todos ellos recibieron

una dosis de 160 mg de aspirina, seguida de 80 a 325 mg diarios. Se administró etifibatide en forma de bolo intravenoso de 180 g/kg seguido por una infusión de 2,0 g/kg/min durante 48 h. Después, los pacientes se aleatorizaron a recibir, además, heparina no fraccionada o enoxaparina. La medicación asociada, la necesidad de realizar un procedimiento de cateterismo cardíaco y la utilización de técnicas de revascularización percutáneas se dejaron a discreción del investigador.

El objetivo primario (hemorragia grave a las 96 h) fue menos frecuente en el grupo que recibió enoxaparina que en el grupo que recibió heparina no fraccionada (1,8 frente a 4,6%, $p = 0,03$). La incidencia de hemorragia grave a los 30 días tras la inclusión fue del 5,3 y del 8,5% para ambos grupos, respectivamente ($p = 0,083$).

La tasa de muerte o infarto de miocardio no fatal a los 30 días fue del 9% en el grupo con heparina y del 5% en el grupo con enoxaparina ($p = 0,031$). La incidencia de episodio combinado de muerte, reinfarto e isquemia recurrente con cambios en el ECG, se observó en un 12,6% de los pacientes que recibieron heparina no fraccionada frente a un 8,4% de los pacientes con enoxaparina ($p = 0,064$).

CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Estudio multicéntrico danés de angioplastia primaria frente a fibrinólisis para el tratamiento del infarto agudo de miocardio: ensayo DANAMI-2 (Danish Multicenter Randomized Trial on Thrombolytic Therapy versus Primary Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction-2)

Presentado por Henning R. Anderson, Aarhus, Dinamarca.

Se incluyó a 1.572 pacientes con infarto agudo de miocardio procedentes de 24 hospitales y 5 centros especializados en la realización de intervencionismo percutáneo. Los pacientes se aleatorizaron a recibir o bien 100 mg de tPA ($n = 782$) o una angioplastia inmediata con implantación de *stent* ($n = 790$). Las características basales eran similares en los 2 grupos en términos de presión arterial, frecuencia cardíaca, diabetes e infarto previo. El tiempo medio transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento fue de 160 min, ligeramente superior en los pacientes que requirieron derivación a un centro distinto al del ingreso para la realización de un procedimiento de revascularización.

Los resultados iniciales a 30 días de seguimiento demostraron una reducción relativa del 40% en la tasa de episodios combinados (muerte, reinfarto o ictus) en los pacientes que recibieron tratamiento intervencionista en comparación con los pacientes tratados con angio-

plastia. El mayor beneficio se observó para la reducción en la tasa de reinfartos (1,6 para la angioplastia frente a 6,3% en la fibrinólisis), con pequeñas mejoras en la supervivencia global (6,6 frente a 7,6%) y en la incidencia de ictus (1,1 frente a 2%). El estudio se interrumpió prematuramente debido a la demostración de un beneficio claro del tratamiento con angioplastia.

Así, cada 18 pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria se podría evitar un ictus, reinfarto o muerte cardiovascular. Además, el 16,6% de los pacientes originalmente tratados con fibrinólisis se sometió a revascularización percutánea o quirúrgica durante el seguimiento. Este estudio confirma los resultados de ensayos previos demostrando que el tratamiento invasivo precoz ofrece una reducción del 40% en el riesgo de eventos mayores en comparación con el tratamiento fibrinolítico con tPA.

Efectos del grosor, del diseño del *stent* y sobre el pronóstico a largo plazo tras la implantación de *stent* intracoronario: estudio ISAR-STEREO-2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results-Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome)

Presentado por Helmut Schülen, Munich, Alemania.

El objetivo del estudio ISAR-STEREO-2 fue el de evaluar el impacto del espesor de los *struts* del *stent* sobre la tasa de reestenosis angiográfica en pacientes con enfermedad coronaria sintomática sometidos a revascularización percutánea con *stents*. Se incluyó a 611 pacientes con enfermedad coronaria sintomática y una estenosis en una arteria coronaria nativa de diámetro de referencia superior a los 2,8 mm. Los pacientes se aleatorizaron a la implantación de un *stent* con *struts* finos (50 μ m) o *struts* gruesos (140 μ m). El diámetro del vaso, la longitud de la lesión y el diámetro luminal mínimo fue comparable en los dos grupos, así como la utilización de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa. Se obtuvo éxito en el procedimiento en más del 99% de los casos de cada grupo.

La angiografía cuantitativa realizada a los 6 meses demostró mayor diámetro luminal mínimo y menor pérdida luminal tardía en los pacientes que recibieron *stents* con *struts* finos. La tasa de reestenosis angiográfica a los 6 meses fue del 17,9% en los pacientes con *stents* de *struts* finos, y del 31,4% en los pacientes que recibieron *stents* con *struts* gruesos ($p < 0,001$). La tasa de reestenosis clínica (revascularización del vaso tratado) fue también significativamente menor en los pacientes que recibieron *stents* con *struts* finos (12,3 frente a 20,9%; $p = 0,002$).

En conclusión, el espesor del *strut* tuvo un impacto significativo en la evolución de los pacientes sometidos a revascularización con *stent*. La reestenosis an-

giográfica y la revascularización del vaso tratado se redujeron en un 43 y un 44%, respectivamente, con la utilización de *stents* con *struts* finos.

Implantación de *stents* intracoronarios: estudio aleatorio de 1.000 pacientes comparando la estrategia de predilatación con la de *stent* directo: estudio TRENDS (Tetra Randomized European Direct Stenting Study)

Presentado por Keith D. Dawkins, Southampton, Gran Bretaña.

En comparación con la estrategia de predilatación, la implantación de *stent* directo en las arterias coronarias reduce el tiempo del procedimiento, la utilización de recursos, el riesgo de barotrauma no protegido sobre la arteria, así como de embolización. Sin embargo, la implantación de *stent* directo puede resultar en mayor tasa de fracaso para cruzar la lesión o de expansión incompleta del *stent*. La estrategia de implantación de *stent* directo está bien extendida en Europa, pero existe escasa evidencia que soporte su utilización generalizada. Por esto, el estudio TRENDS incluyó a 1.000 pacientes con angina sintomática y lesiones únicas reestenóticas o *de novo* en las arterias coronarias nativas. Los pacientes con infarto agudo de miocardio en las 24 h previas fueron excluidos y más del 90% de los pacientes en cada grupo de tratamiento presentaba enfermedad de un solo vaso. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a la estrategia de predilatación o *stent* directo, y se compararon los resultados de seguimiento a 30 días.

No se observó mayor incidencia de efectos adversos graves (muerte, infarto de miocardio, cirugía de revascularización coronaria o necesidad de repetir el procedimiento de revascularización) en los pacientes sometidos a estrategia de *stent* directo al final de los 30 días de seguimiento (el 3,4% para el grupo de *stent* directo frente al 4,2% en el grupo de predilatación, $p = \text{NS}$). Se observó fracaso en la implantación del *stent* en sólo un 5,8% de los pacientes sometidos a estrategia de *stent* directo.

***Stents* recubiertos con heparina en arterias coronarias pequeñas: estudio COAST (Heparin-Coated Stents in Small Coronary Arteries)**

Presentado por Michael Haude, Essen, Alemania.

El estudio COAST aleatorizó a 600 pacientes procedentes de 21 centros europeos con lesiones en vasos de tamaño entre 2 y 2,6 mm a 3 grupos de tratamiento: angioplastia convencional, *stent* no recubierto o *stent* recubierto de heparina. El 80% de los pacientes presentó enfermedad multivazo, y se

excluyó a los pacientes con infarto agudo de miocardio en evolución. Todos los pacientes fueron pretratados con aspirina y 10.000 unidades de heparina. Los pacientes en los dos grupos tratados con *stent* recibieron también dosis convencionales de ticlopidina durante 4 semanas tras el procedimiento. Los 3 grupos presentaron similares características basales, clínicas y angiográficas a la inclusión. Al final del período de seguimiento de 6 meses, el número de pacientes disponibles para evaluación clínica y angiográfica fue, respectivamente, de 195 y 155 en el grupo de angioplastia convencional, de 196 y 156 en el grupo de *stent* no recubierto y de 197 y 155 en el grupo sometido con *stent* recubierto. No se observaron diferencias en el objetivo primario de reestenosis entre los 3 grupos al final del período de seguimiento de 6 meses (32% en el grupo con angioplastia con balón, 25% en el grupo de pacientes con *stent* y 30% de los pacientes con *stent* recubierto con heparina; $p = \text{NS}$), y esta diferencia se discutió como posiblemente debida a una falta de potencia en el diseño del estudio. También se observó idéntica tasa de pérdida tardía entre los 3 grupos y no se hallaron diferencias en la tasa de efectos adversos, muerte o supervivencia libre de episodios en grupos de tratamiento.

Estudio aleatorio del *stent* MULT-LINK, con o sin aterectomía direccional coadyuvante para la revascularización de lesiones en las arterias coronarias: estudio AMIGO (Atherectomy and Multilink stenting Improves Gain and Outcome)

Presentado por Antonio Colombo, Milán, Italia.

Se aleatorizó a 753 pacientes en 6 centros europeos, 381 de los cuales fueron sometidos a aterectomía direccional seguida de *stent* y 372 a *stent* solo. Ambos grupos fueron similares en cuanto a tamaño de la lesión (14,6 frente a 14,3 en los grupos de aterotomía *stent* y *stent*, respectivamente). Al final de un período de 8 meses no se observaron diferencias significativas en las tasas de reestenosis angiográfica (24,1 en el grupo de *stent*-aterotomía frente a 19,7 en el grupo de *stent*). Sin embargo, en los centros con mayor tasa de éxito con el procedimiento de aterectomía, se observó que esta técnica puede mejorar la eficacia del *stent*. Así, la tasa de reestenosis en estos centros fue del 21,8% para los pacientes del grupo de sólo *stent*, del 31,8% para aquellos con aterectomía subóptima, y del 16,2% para aquellos con aterectomía con resultado óptimo. Sin embargo, sólo un 21,5% de las lesiones tratadas consiguió el objetivo de aterectomía óptima. La tasa de reestenosis en las lesiones bifurcadas fue del 9,8% en los pacientes del grupo DCA/*stent* y del 20,9% para el grupo con *stent* solo.

Seguridad y eficacia del *stent* recubierto de tacrolimus: resultados a corto y medio plazo de los estudios PRESTENT (Preliminary Safety Evaluation of Nonporous Tacrolimus Eluting Stents) y EVIDENT (Endo-Vascular Investigation Determining Safety of a New Tacrolimus Eluting Stent Graft)

Presentado por Eberhard Grube, Siegburgo, Alemania.

Los resultados de la fase I de los estudios con *stent* recubiertos con tacrolimus (PRESTENT) y EVIDENT no han descrito ningún caso de muerte, infarto agudo de miocardio ni necesidad de revascularización de la arteria responsable. En el estudio PRESENT se incluyó a 30 pacientes que recibieron un *stent* recubierto de material cerámico, y otros 30 pacientes recibieron un *stent* idéntico que además incluía 60 g de tacrolimus. Se programó un seguimiento a los 14 días, y a los 6 y 12 meses. Dos pacientes que recibieron el *stent* con fármaco presentaron efectos coronarios adversos (angina inestable), uno a los 67 días de la implantación y otro a los 59 días. En el estudio EVIDENT 15 pacientes recibieron el *stent* recubierto con 322 g de tacrolimus y no se describió ningún episodio clínico. El presentador concluyó que, teniendo en cuenta estos datos preliminares, el recubrimiento cerámico es efectivo, si bien 2 pacientes, ambos recibiendo una dosis baja del fármaco, sí presentaron efectos adversos.

Estudio aleatorio, doble ciego y controlado por placebo sobre la utilidad de la fluvastatina tras revascularización coronaria percutánea en pacientes con enfermedad coronaria: estudio LIPS (Lescol Intervention Study)

Presentado por Patrik W. Serruys, Rotterdam, Holanda.

El estudio LIPS es el primer estudio prospectivo destinado a evaluar el beneficio del tratamiento con estatinas para el tratamiento de pacientes tras la implantación de un *stent* intracoronario. Un total de 1.677 pacientes de 57 centros de 10 países fueron aleatorizados a recibir 40 mg de fluvastatina ($n = 844$) o placebo ($n = 833$) dos veces al día tras la revascularización coronaria. A diferencia de otros estudios que han evaluado la eficacia de las estatinas, un gran número de pacientes de ambos grupos tenía historia previa de infarto agudo de miocardio (44%) o angina (89%). El objetivo principal fue evaluar el tiempo a un episodio combinado (muerte cardíaca, infarto no fatal, revascularización percutánea o quirúrgica) durante un período de seguimiento de 4 años tras la intervención.

Se observó una reducción en la tasa de episodios combinados del 22% en la combinación con fluvastatina frente a placebo ($p = 0,013$). Los beneficios fueron

máximos en el grupo de pacientes diabéticos (12% de la población del estudio), en los que se documentó una reducción del 47% en la tasa de episodios frente a placebo ($p = 0,041$). En los pacientes con enfermedad multivascular, la reducción del número de episodios fue del 34% ($p = 0,001$).

Los valores de colesterol disminuyeron significativamente en el grupo tratado de 131,7 mg/dl a 99,1 mg/dl al final del seguimiento de 4 años, sin modificarse en el grupo placebo. No se observó elevación de la creatinina en los pacientes que recibieron fluvastatina. En conclusión, el tratamiento de cada 19 pacientes con fluvastatina durante 4 años permitiría prevenir un episodio mayor en ese período.

INSUFICIENCIA CARDÍACA Y TRASPLANTE

Estudio prospectivo y cegado sobre la utilidad del péptido natriurético tipo-B como test diagnóstico para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el área de urgencias: el estudio BNP (Breathing not Properly)

Presentado por Alan S. Maisel, San Diego, California y Marc A. Pfeffer, Boston, Massachusetts, EE.UU.

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad de la determinación inmediata y a la cabecera del enfermo del péptido natriurético tipo-B para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, en comparación con el diagnóstico clínico basado en los criterios de los estudios Framingham y NHANES. Incluyó a 1.586 pacientes entre abril de 1999 y diciembre de 2000 procedentes de 7 centros. Todos los pacientes eran mayores de edad, proporcionaron consentimiento informado y tenían disnea como motivo de consulta en su presentación en la sala de urgencias. Se excluyó a pacientes en diálisis, con infarto agudo de miocardio o con una causa evidente de disnea, como el traumatismo cardíaco.

Los diagnósticos finales fueron de insuficiencia cardíaca en 744 pacientes, ausencia de insuficiencia cardíaca en 770, y antecedentes de disfunción ventricular pero sin insuficiencia cardíaca en 72. La mediana de BNP para cada uno de estos grupos fue de 600 pg/ml para los pacientes con insuficiencia cardíaca, 150 pg/ml para los pacientes con disfunción ventricular y 50 pg/ml para los pacientes sin insuficiencia cardíaca. El valor de discriminación del BNP para diferenciar a los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca fue del 0,91. Los valores de BNP en función de la clase funcional de la NYHA fueron 150 pg/ml para los pacientes de clase I, 250 pg/ml para los de clase II, 550 pg/ml para los de clase III y 900 pg/ml para los de clase IV. Utilizando un punto de corte de 100 pg/ml, el BNP proporcionó un diagnóstico exacto en el 81,1% de los pacientes, frente al 74% del razonamiento clínico.

co (73% para la clasificación de Framingham y 67% para la de NHANES). Además, un 43% de los pacientes fueron inclasificables por criterios clínicos y esta proporción se hubiese reducido a un 11% utilizando los criterios del BNP. Por tanto, este estudio sugiere que el BNP es superior a los criterios clínicos para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y debe incluirse en las guías de diagnóstico clínico de la enfermedad.

Efectos de un antagonista del receptor de endotelina (bosentán) sobre la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: resultados del estudio ENABLE 1 y 2 (Effects of Endothelin Receptor Antagonist Bosentan on the Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure)

Presentado por Milton Packer, Nueva York, EE.UU.

El bosentán es un nuevo fármaco antagonista de la endotelina que en la actualidad está aprobado en los EE.UU. para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Los estudios ENABLE se basaron en que dosis bajas de este fármaco podrían producir un efecto beneficioso en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Se aleatorizaron 1.613 pacientes con insuficiencia cardíaca grave para recibir placebo (n = 808) o 62,5 mg de bosentán dos veces al día durante 4 semanas seguidos de 125 mg dos veces al día (n = 805). Esto representa dosis de entre un 10 y un 25% de las anteriormente evaluadas de bosentán. Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición de 600 episodios o 1,5 años.

Los resultados demostraron ausencia de efecto beneficioso del tratamiento con el fármaco en términos de mortalidad u hospitalización por insuficiencia cardíaca. La incidencia de episodios fue del 40% en los pacientes asignados a placebo frente al 39% del grupo tratado (razón de riesgo: 1,01; IC del 95%, 0,86-1,18; p = 0,9). En términos de mortalidad de cualquier causa, tampoco se observaron diferencias entre los grupos (razón de riesgo: 0,94; IC del 95%, 0,75-1,16; p = 0,54).

El tratamiento con bosentán se asoció a una retención inesperada de líquidos en los pacientes tratados, que resultaron en cambios en el peso corporal y la tasa de hemoglobina desde las 2 primeras semanas de tratamiento, utilizando la dosis baja del fármaco. Si bien estos efectos adversos no empeoraron a pesar de incrementarse la dosis de bosentán, sí persistieron durante el seguimiento a pesar de que los investigadores aumentaron la utilización de diuréticos. Los pacientes con mayor grado de retención hidrosalina presentaron mayor riesgo de mortalidad y de episodios cardiovasculares. La utilización de este tipo de fármacos en la

insuficiencia cardíaca requerirá la utilización de dosis mucho más agresivas de los diuréticos o de dosis aún menores de bosentán.

Resultados del estudio InSync-ICD

Presentado por James B Young, Cleveland, Ohio, EE.UU.

El estudio InSync-ICD se llevó a cabo para verificar la utilidad de la combinación de un dispositivo combinado de resincronización de doble cámara, detección de taquicardia y fibrilación ventricular, estimulación antitaquicardia, terapia de cardioversión, terapia de desfibrilación, estimulación biventricular y sensado exclusivo del ventrículo derecho. Se incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional NYHA II a IV, con duración del QRS mayor a 130 ms, fracción de eyección del VI inferior al 35% y diámetro telediastólico del VI mayor de 55 mm, una vez estabilizados en tratamiento médico. Se implantó el dispositivo a todos los pacientes, que después se aleatorizaron a activación o no de la función de resincronización. La función de desfibrilación se dejó activa en todos los pacientes.

Se incluyó a 636 pacientes, si bien sólo 371 recibieron finalmente el implante, con tasas de seguridad y eficacia del 88% con un 90% de implantes exitosos.

Se documentó mejoría clínica en los pacientes tratados con resincronización en comparación con el grupo control: 63% del grupo tratado mejoró su clase funcional en comparación con el 47% del grupo control; el 34 y el 48% de los grupos, respectivamente, no modificaron su clase funcional; y el 3% del grupo tratado empeoró en comparación con el 5% del grupo control. Se observó mejoría en los episodios clínicos combinados en el 55% de los pacientes tratados en comparación a en el 40% en el grupo control.

El máximo beneficio de los dispositivos de asistencia ventricular se observa en pacientes bajo tratamiento inotrópico intravenoso: subanálisis del estudio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for Treatment of Congestive Heart failure)

Presentado por Lynne Warner Stevenson, Boston, Massachusetts, EE.UU.

Un subanálisis de los resultados del estudio REMATCH demuestra que los pacientes sometidos a tratamiento inotrópico intravenoso son los que más se benefician de la implantación de dispositivos de asistencia ventricular. Los resultados previamente publicados del estudio REMATCH mostraron un 46% de la mortalidad mediante la implantación de dispositivos

de asistencia ventricular en comparación con los que recibieron tratamiento médico exclusivo. Al cabo de un año, la supervivencia fue del 51% en los pacientes que recibieron un dispositivo de asistencia frente a un 28% en los pacientes sometidos sólo a tratamiento médico. Al cabo de 2 años, la mortalidad en los 2 grupos fue del 28 y del 10%, respectivamente.

Este subestudio analiza los resultados en un subgrupo de 129 pacientes con FEVI inferior al 25%, insuficiencia cardíaca en clase funcional IV, no tributarios de someterse a trasplante cardíaco y sometidos a tratamiento médico en los últimos 3 meses. Estos pacientes estaban en situación clínica más grave que los participantes en otros estudios de insuficiencia cardíaca. Un total de 91 de estos 129 pacientes estaban recibiendo fármacos inotrópicos intravenosos en el momento de la inclusión. Se observó una tendencia hacia una supervivencia peor en estos pacientes que en los demás participantes del estudio REMATCH. Sin embargo, el subanálisis demostró que la utilización de los inotrópicos intravenosos no se asoció a peor supervivencia en los pacientes asignados a implantación de dispositivo de asistencia. Al cabo de un año, el 49% de los pacientes con asistencia ventricular que estaban recibiendo medicación intravenosa estaba vivo, en comparación con el 22% de estos pacientes que siguió exclusivamente tratamiento médico. Por tanto, los investigadores concluyen que el máximo beneficio de la implantación del dispositivo de asistencia se observa en los pacientes que reciben medicación inotrópica intravenosa. La utilización de estos dispositivos en poblaciones menos graves no se espera que obtenga el mismo beneficio.

Tratamiento con un inhibidor de la vasopeptidasa, omapatrilat, frente a enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca: estudio OVERTURE (Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events)

Presentado por Milton Packer, Nueva York, EE.UU.

Se trata del mayor estudio realizado hasta la fecha destinado a evaluar la utilidad del tratamiento con un nuevo tipo de fármacos inhibidores de la vasopeptidasa para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Participaron 5.770 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: insuficiencia cardíaca en clase II a IV de la NYHA, síntomas de más de 2 meses de duración, una hospitalización por insuficiencia cardíaca en el año precedente, y FE inferior al 30%. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dosis diana de tratamien-

to de 10 mg dos veces al día de enalapril o 40 mg al día de omapatrilat. El principal objetivo fue la combinación de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Más de la mitad de los pacientes recibió además tratamiento con bloqueadores beta y más del 40% estaba bajo tratamiento con espironolactona a la inclusión. Se estableció un período de seguimiento hasta la contabilización de 80 muertes u 8 meses después de la inclusión del último paciente. El estudio se diseñó con la hipótesis de igualdad de efecto del omapatrilat con respecto al enalapril.

Los resultados demostraron una incidencia de episodios del 34% en el grupo con enalapril frente al 32% del grupo tratado con omapatrilat (reducción no significativa del 6%, con razón de riesgo de 0,94). En conclusión, el estudio OVERTURE demostró efectos equivalentes pero no superiores del omapatrilat en comparación con el enalapril.

Rechazo del injerto cardíaco mediante detección de baja concentración de alcanos con test respiratorio: el estudio HARDBALL (Heart Allograft Rejection: Detection with Breath Alkanes in Low Levels)

Presentado por Michael Phillips, Nueva York, EE.UU.

Se incluyó a 539 pacientes programados para biopsia endomiocárdica para detectar rechazo del injerto cardíaco, con objeto de analizar el rendimiento de un nuevo método de análisis del aire espirado. Se utilizó esta prueba también en un grupo control de idéntico número de voluntarios sanos. Esta técnica analiza las muestras de aire para identificar la presencia o ausencia de alcanos metilados previamente identificados como marcadores de rechazo (C4 a C20) mediante un espectrógrafo de masas. Nueve de estos compuestos han demostrado estar asociados a rechazo grado 3.

El resultado del estudio fue que el análisis del aire espirado fue igual de efectivo que la biopsia endomiocárdica para determinar la ausencia de rechazo (valor predictivo negativo de ambas técnicas del 97,3 y del 97,5%, respectivamente). Así, si bien la medida de los alcanos mostró una especificidad y un valor predictivo positivo inferior a la biopsia, el alto valor predictivo negativo implica que los pacientes trasplantados con un test respiratorio negativo no tendrían nada que ganar con la realización de una biopsia endomiocárdica. Con la utilización del test espiratorio, el número de biopsias endomiocárdicas en los pacientes trasplantados se vería reducido en un 41%.