

Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del American College of Cardiology (New Orleans, Estados Unidos, 24-27 de marzo de 2007)

Javier Segovia^a, Javier Bermejo^a y Fernando Alfonso^b

^aEditores Asociados. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. ^bEditor Jefe. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

En las Sesiones Científicas Anuales del 56.º Congreso del American College of Cardiology correspondiente a 2007, se presentaron algunos ensayos clínicos en sesiones especiales (*late breaking clinical trials*) dirigidas a facilitar la difusión rápida de estudios de especial trascendencia, cuyos resultados se han obtenido de manera reciente.

A continuación se resumen brevemente los objetivos, los métodos y los resultados de dichos estudios, de acuerdo con lo allí expuesto en forma oral. Dado que muchos de ellos no han sido publicados todavía en su versión final, la información que ofrecemos debe ser interpretada como preliminar. En el caso de que la publicación completa de un determinado estudio ya se haya producido cuando estos resúmenes lleguen al lector, le remitimos a la publicación original del ensayo, que habitualmente se habrá realizado en lengua inglesa.

SUMARIO POR TEMAS

Prevención primaria y secundaria

Aliskirén y valsartán en el tratamiento de la hipertensión arterial

Estudio VALIDD: valsartán en la hipertensión con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

Estudio ERASE: efecto de la infusión de lipoproteínas de alta densidad en las dimensiones de la placa de ateroma coronaria.

Estudio RADIANCE-1: efecto de torcetrapib combinado con atorvastatina en la aterosclerosis carotídea de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Estudio ILLUSTRATE: efecto del torcetrapib en las dimensiones de las lesiones coronarias.

Estudio METEOR: efecto de la rosuvastatina en la aterosclerosis carotídea.

Correspondencia: REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. Sociedad Española de Cardiología. Nuestra Señora de Guadalupe. 5-7. 28028 Madrid. España. Correo electrónico: rec@secardiología.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Cardiopatía isquémica

Estudio MERLIN TIMI 36: efecto clínico de la ranolazina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Estudio ARISE: efecto a largo plazo del succinobucol administrado después de un síndrome coronario agudo,

Estudio DELTA MI: inhibición de la δ proteincinasa C para limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio.

Estudio TRIUMPH: efecto de la tilarginina, un inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico, en pacientes con shock cardiogénico postinfarto de miocardio.

Insuficiencia cardiaca

Estudio EVEREST: efecto del tolvaptán, un antagonista de la vasopresina, en el seguimiento a largo plazo de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca.

Estudio FUSION II: efecto a medio plazo de las infusiones seriadas de nesiritide en régimen ambulatorio en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Estudio SPICE: efecto del extracto de *Crataegus* en la evolución a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica moderada.

Arritmias

Estudio ALPHA: utilidad del estudio de la alternancia de la onda T en la predicción de eventos arrítmicos graves en pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica.

Intervencionismo percutáneo

Estudio COURAGE: intervencionismo coronario frente a tratamiento médico en la angina estable.

Estudio ARMYDA-ACS: efecto del tratamiento con atorvastatina previo a la intervención coronaria percutánea en pacientes con síndrome coronario agudo.

Estudio DEDICATION: efecto de un dispositivo de protección distal en el intervencionismo coronario percutáneo primario del infarto de miocardio.

Estudio SPIRIT III: comparación del *stent* liberador de everolimus con el *stent* liberador de paclitaxel en el intervencionismo de lesiones coronarias de novo

Estudio ISAR-PEACE: efecto de la adición de estradiol en un *stent* liberador de everolimus para tratamiento de lesiones coronarias.

Estudio ABSORB: primera experiencia clínica con un *stent* bioabsorbible liberador de fármacos.

Terapia celular

Implante de células progenitoras mesenquimales tras un infarto de miocardio

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Aliskirén y valsartán en el tratamiento de la hipertensión arterial

Presentado por Suzanne Oparil, Birmingham, Alabama, Estados Unidos

Antecedentes. El aliskirén es un nuevo inhibidor de la renina efectivo por vía oral. El objetivo de este ensayo fue evaluar el efecto del tratamiento con aliskirén, valsartán o la combinación de ambos frente a placebo en pacientes con hipertensión leve o moderada.

Métodos. Después de un período de lavado de 1-2 semanas y un período de prueba de tratamiento de 3-4 semanas, los pacientes fueron aleatorizados de modo doble ciego para recibir aliskirén (150 mg/día, n = 437), valsartán (160 mg/día, n = 455), la combinación de ambos (n = 446) o placebo (n = 459). El tratamiento se mantuvo durante 4 semanas, tras las cuales se aumentaron las dosis al doble durante otras 4 semanas. Se evaluó la presión arterial en situación basal, y a las 4 y 8 semanas.

Resultados. La presión arterial en situación basal fue de 154/100 mmHg. A las 8 semanas de seguimiento, la presión arterial diastólica (PAD) se redujo 4,1 mmHg en el grupo de placebo, 9,0 mmHg en el grupo de aliskirén, 9,7 mmHg en el grupo de valsartán y 12,2 mmHg en el grupo de tratamiento combinado ($p < 0,001$ para la combinación frente a cada uno de los demás grupos). De forma similar, la presión arterial sistólica (PAS) se redujo 4,6 mmHg en el grupo de placebo, 13,0 en el grupo de aliskirén, 12,8 mmHg en el grupo de valsartán y 17,2 mmHg en el grupo de tratamiento combinado ($p < 0,001$ para la combinación frente a cada uno de los demás grupos). La tasa de respuesta de la presión arterial fue mayor en el grupo de tratamiento combinado (el 65,8 frente al 19,9% con placebo, el 53,5% con aliskirén y el 55,2% con valsartán; $p < 0,05$ para la comparación de la combinación frente a cada uno de los demás grupos), y algo semejante ocurrió con el grado de control de la hipertensión arterial (el 49,3 frente al 16,5% con placebo, el 37,4%

con aliskirén y el 33,8% con valsartán). La frecuencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos (el 36,7% con placebo, el 34,1% con aliskirén, el 36,7% con valsartán y el 35,0% en el grupo de tratamiento combinado).

Conclusiones. En pacientes con hipertensión leve-moderada, el aliskirén, el valsartán y la combinación de ambos se asociaron con una reducción de cifras tensionales a las 8 semanas en comparación con el placebo. La reducción más marcada se observó en el grupo de tratamiento combinado, por lo que efecto hipotensor de ambos fármacos parece ser aditivo.

Estudio VALIDD (Valsartan in Diastolic Dysfunction)

Presentado por Scott D. Solomon, Boston, Estados Unidos

Antecedentes. El objetivo de este ensayo fue evaluar el control de las cifras de presión arterial con valsartán frente al tratamiento sin un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en pacientes hipertensos con disfunción diastólica.

Métodos. Tras el diagnóstico de disfunción diastólica basado en la presencia de una velocidad de relajación anular lateral reducida en el Doppler cardiaco, los pacientes fueron aleatorizados con diseño doble ciego para recibir tratamiento hipotensor con valsartán (320 mg/día, n = 186), o tratamiento hipotensor sin inhibidor del SRAA (n = 198) durante 38 semanas. El objetivo del tratamiento fue reducir la presión arterial hasta valores $< 135/80$ mmHg en ambos grupos, en los que se emplearon otros hipotensores habituales como diuréticos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio.

Resultados. La presión arterial media basal era de 144/86 mmHg y la fracción de eyección, del 57%. Un 76% de los pacientes recibía tratamiento antihipertensivo previo a su entrada en el estudio. Un 12% tenía diabetes y menos del 4% tenía hipertrofia ventricular izquierda en el momento basal.

La PAS se redujo en ambos grupos en comparación con las cifras basales (13 mmHg en el grupo de valsartán frente a 10 mmHg en el grupo control), sin diferencias significativas entre ambos grupos. El criterio principal de valoración, el cambio en la velocidad de relajación miocárdica a los 9 meses, cambió significativamente en ambos grupos (0,60 en el grupo de valsartán frente a 0,44 en el grupo control), pero sin diferencias entre ellos ($p = 0,30$). El índice de masa ventricular izquierda se redujo 3,9 en el grupo de valsartán y 3,8 en el grupo control ($p = 0,84$ entre grupos).

Conclusiones. En pacientes con disfunción diastólica, el tratamiento de la hipertensión basado en valsartán no causó efectos diferentes sobre la velocidad de relajación miocárdica a las 38 semanas de seguimiento en

comparación con el tratamiento hipotensor sin la inclusión de un inhibidor del SRAA. Ambos grupos de tratamiento obtuvieron beneficios similares en la velocidad de relajación miocárdica basal. En la población estudiada, el grado de hipertensión era muy leve y la hipertrofia ventricular izquierda era muy poco prevalente; se desconoce cuál puede ser el efecto de los inhibidores del SRAA en pacientes con grados más severos de hipertensión o hipertrofia ventricular izquierda.

Estudio ERASE (Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy)

Presentado por Jean-Claude Tardif, Montreal, Canadá

Véase publicación completa en: JAMA. 2007; [Epub ahead of print]

Introducción. El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) es un predictor inverso de enfermedad coronaria aterosclerótica. Datos preliminares indican que las infusiones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) pueden inducir regresión de la aterosclerosis. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de las HDL reconstituidas en la carga de placa, evaluada mediante ecografía intracoronaria (IVUS).

Métodos. Entre julio de 2005 y octubre de 2006 se llevó a cabo un estudio aleatorizado en 17 centros de Canadá, con la inclusión de 183 pacientes. Se realizó IVUS a todos los pacientes en situación basal y a las 2-3 semanas de la última infusión de la medicación. Globalmente, 145 pacientes tenían estudios IVUS seriados a las 6 semanas. En total, 60 pacientes fueron aleatorizados para recibir 4 inyecciones semanales de placebo (salino), 111 pacientes para recibir 40 mg/kg de HDL reconstituida (CSL-111), y 12 pacientes para recibir 80 mg/kg de CSL-111. El criterio principal de eficacia fue el cambio porcentual en el volumen de la placa de ateroma. Otros objetivos preespecificados fueron los cambios absolutos en el volumen de placa y el índice de placa o IVUS, así como la puntuación en un baremo de angiografía coronaria cuantitativa.

Resultados. Los pacientes del grupo de tratamiento con dosis alta de CSL-111 fueron retirados precozmente del estudio por alteraciones en las pruebas de función hepática. El cambio porcentual en el volumen de ateroma fue del -3,4% con CSL-111 y del -1,6% para el placebo ($p = 0,48$ entre grupos; $p < 0,001$ frente a cifras basales en el grupo CSL-111). El cambio absoluto en el volumen de placa fue de -5,3 μ l con CSL-111 y -2,3 μ l con placebo ($p = 0,39$ entre grupos, $p < 0,001$ frente a cifras basales en el grupo CSL-111). Los cambios medios en el índice de placa estimado por IVUS (-0,0097 con CSL-111 y 0,0128 con placebo) y los cambios medios en la puntuación del baremo de angiografía cuantitativa (-0,039 mm con CSL-111

y -0,071 mm con placebo) fueron significativamente diferentes entre ambos grupos ($p = 0,01$ y $p = 0,03$, respectivamente). La administración de 40 mg/dl de CSL-111 produjo una elevación leve y autolimitada de las transaminasas, pero fue clínicamente bien tolerada.

Conclusiones. La HDL reconstituida administrada en infusiones cortas produjo reducciones no significativas en el cambio porcentual del volumen de la placa de ateroma y en el cambio del valor absoluto del volumen de placa en comparación con el placebo, pero también ocasionaron una mejoría significativa en el índice de placa y en la puntuación del baremo de angiografía coronaria cuantitativa. La elevación de las HDL sigue siendo un objetivo válido en la enfermedad vascular, y parecen estar justificados nuevos estudios sobre la infusión intravenosa de HDL centrados en objetivos clínicos.

Estudio RADIANCE-1 (Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging With a New CETP Inhibitor)

Presentado por John J. Kastelein, Amsterdam, Países Bajos

Antecedentes. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del torcetrapib, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), añadido a la atorvastatina, y compararlo con atorvastatina aislada en la progresión de la enfermedad ateromatosa en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Métodos. Tras un período de 6-14 semanas de fase de entrada en el estudio en que todos los pacientes fueron tratados con atorvastatina hasta la dosis necesaria para alcanzar las concentraciones recomendadas por el National Cholesterol Education Program, los pacientes fueron aleatorizados para recibir torcetrapib (60 mg; $n = 450$) añadido a atorvastatina o atorvastatina aislada más placebo ($n = 454$). Se realizó ecografía carotídea antes de la aleatorización y cada 6 meses durante los 24 meses posteriores.

Resultados. Las concentraciones lipídicas medias fueron: HDL, 52 mg/dl; lipoproteínas de baja densidad (LDL), 138 mg/dl; colesterol total, 213 mg/dl y triglicéridos, 97 mg/dl. La dosis media de atorvastatina en el estudio fue de 56,5 mg.

Al final del estudio, el HDL había aumentado hasta 81,5 mg/dl en el grupo de torcetrapib, y permaneció en 52 mg/dl en el grupo de monoterapia con atorvastatina ($p < 0,001$). Del mismo modo, la reducción de LDL fue mayor en el grupo de torcetrapib (LDL final 115,1 mg/dl, frente a 143,2 mg/dl en el grupo de atorvastatina sola; $p < 0,001$). El resto de parámetros lipídicos también fueron favorables al grupo de torcetrapib. No hubo diferencias en el criterio principal de valoración: la comparación de la tasa anual de cambio en el grosor de la ín-

tima-media carotídea (GIMC) en 12 segmentos carotídeos en ambos grupos de tratamiento (0,0053 mm/año en el grupo de torcetrapib frente a 0,0047 mm/año en el grupo de monoterapia con atorvastatina; $p = 0,87$). El cambio en el GIMC máximo en los 4 puntos medidos en la carótida común mostró progresión de la enfermedad en el grupo de torcetrapib y regresión en el grupo de monoterapia con atorvastatina (0,0040 frente a $-0,0042$ mm/año; $p = 0,02$), del mismo modo que ocurrió con el cambio en el GIMC medio en cada uno de los 4 puntos medidos en la carótida común (0,0038 frente a $-0,0014$ mm/año; $p = 0,005$).

La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en el grupo de torcetrapib (el 12,4 frente al 8,6%), del mismo modo que sucedió con los eventos cardiovasculares graves (el 5,3 frente al 2,4%). La PAS final fue 2,8 mmHg mayor en el grupo de torcetrapib frente al de atorvastatina aislada (121,7 frente a 119,0 mmHg).

Conclusiones. En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el tratamiento con torcetrapib añadido a atorvastatina no se asoció con una reducción de la progresión de la enfermedad o regresión de ésta en comparación con la atorvastatina sola a los 2 años de tratamiento.

Estudio ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation)

Presentado por Steven E. Nissen, Cleveland, Estados Unidos

Véase publicación completa en *N Engl J Med.* 2006;356:1304-16

Antecedentes. Las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) son inversamente proporcionales al riesgo cardiovascular. El torcetrapib, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), aumenta las cifras de cHDL, pero los efectos funcionales asociados con este mecanismo siguen siendo inciertos.

Métodos. Realizamos ecografía intravascular a 1.188 pacientes con enfermedad coronaria. Tras el tratamiento con atorvastatina para reducir las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) a menos de 100 mg/dl (2,59 mmol/l), los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir o bien atorvastatina en monoterapia o bien atorvastatina más 60 mg de torcetrapib al día. Al cabo de 24 meses se determinó la progresión de la enfermedad mediante repetición de la ecografía intravascular en 910 pacientes (el 77% del total).

Resultados. A los 24 meses, en comparación con la atorvastatina en monoterapia, el efecto del tratamiento

con torcetrapib y atorvastatina fue un aumento relativo del cHDL de aproximadamente el 61% y una disminución relativa del 20% del cLDL, con lo que el cociente entre el cLDL y el cHDL era $< 1,0$. El torcetrapib produjo también un aumento de 4,6 mmHg en la PAS. El volumen porcentual del ateroma (el criterio primario para valoración de la eficacia) aumentó un 0,19% en el grupo tratado con atorvastatina sola y un 0,12% en el que recibió torcetrapib más atorvastatina ($p = 0,72$). Un criterio de valoración secundario, la variación en el volumen normalizado de ateroma, mostró un efecto ligeramente favorable para el torcetrapib ($p = 0,02$), pero no se observaron diferencias significativas en la variación del volumen de ateroma del segmento del vaso con la lesión mayor.

Conclusiones. El inhibidor de la CETP torcetrapib produjo un aumento sustancial del cHDL y una disminución del cLDL. Se asoció también con un aumento de la presión arterial, sin que se observase una disminución significativa en la progresión de la aterosclerosis coronaria. Esta ausencia de eficacia podría guardar relación con el mecanismo de acción de esta clase de fármacos o con efectos adversos específicos de la molécula.

Estudio METEOR (Measuring Effects of Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin)

Presentado por John R. Crouse III, Winston-Salem, Estados Unidos

Véase publicación completa en *JAMA.* 2007;297:1344-53.

Antecedentes. El proceso arterioesclerótico está con frecuencia avanzado antes de la aparición de síntomas clínicos, y se desconoce si el tratamiento preventivo es beneficioso en pacientes con puntuación baja en el baremo de Framingham de riesgo cardiovascular (BFRCV) con arterioesclerosis subclínica leve-moderada. El objetivo de este estudio fue evaluar si el tratamiento con estatinas puede disminuir la progresión y/o causar regresión del grosor íntimomedial carotídeo (GIMC) a los 2 años.

Métodos. Estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyó a 984 individuos, en que la edad (media, 57 años) o un BFRCV de menos del 10% a 10 años eran los únicos factores de riesgo cardiovascular, con aumento discreto del GIMC (de 1,2 a 3,5 mm), y un cLDL elevado (media, 154 mg/dl). Fue llevado a cabo en 61 centros de atención primaria de Estados Unidos y Europa entre agosto de 2002 y mayo de 2006.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir o bien 40 mg/día de rosuvastatina o bien placebo. El criterio principal de evaluación fue la tasa de cambio del GIMC (evaluado con ecografía bidimensional) en 12

localizaciones carotídeas, y los secundarios incluyeron los cambios en el GIMC máximo en la carótida común, el bulbo carotídeo y la carótida interna, y en el GIMC medio de la carótida común. Sólo se determinó la regresión del GIMC en el grupo de rosuvastatina.

Resultados. En los pacientes del grupo de rosuvastatina, el cLDL basal era de $155 \pm 24,1$ mg/dl, y pasó a ser $78 \pm 27,5$ mg/dl (reducción media del 49%, $p < 0,001$ respecto del grupo de placebo). El cambio en el GIMC máximo en 12 localizaciones carotídeas fue $-0,0014$ mm/año (intervalo de confianza [IC] del 95%, $-0,0041$ a $0,0014$) en el grupo de rosuvastatina, y $0,0131$ mm/año (IC del 95%, $-0,0087$ a $0,0174$) en el grupo de placebo ($p < 0,001$). En el grupo de rosuvastatina, el cambio en el GIMC máximo en la carótida común fue $-0,0038$ mm/año (IC del 95%, $-0,0064$ a $-0,0013$; $p < 0,001$), de $0,0040$ mm/año (IC del 95%, $-0,0090$ a $0,0010$) en el bulbo carotídeo ($p < 0,001$) y de $0,0039$ mm/año (IC del 95%, $-0,0090$ a $0,0088$; $p < 0,02$) en la carótida interna. El cambio en el GIMC medio en el grupo de rosuvastatina en la carótida común fue de $0,0004$ mm/año (IC del 95%, $-0,0011$ a $0,0019$; $p < 0,001$). Todas las p reflejan la comparación con el grupo de placebo. En conjunto, la rosuvastatina fue bien tolerada y los efectos adversos fueron infrecuentes (6 participantes [0,86%] tuvieron 8 eventos [1,1%] durante 2 años).

Conclusiones. En adultos de edad media con un BFRCV menor del 10% con evidencia de arterioesclerosis subclínica, la rosuvastatina produjo reducciones estadísticamente significativas en la tasa de progresión del GIMC máximo frente a placebo en el seguimiento a 2 años. La rosuvastatina no indujo regresión de la enfermedad. Se necesitan estudios mayores con seguimiento a largo plazo para determinar las implicaciones clínicas de estos hallazgos.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Estudio MERLIN TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in NSTEMI-ACS)

Presentado por David Morrow, Boston, Estados Unidos

Antecedentes. La ranolazina ha sido utilizada como agente antianginoso en pacientes con angina crónica, pero su efecto en síndromes coronarios agudos (SCA) es desconocido. El objetivo de este ensayo fue evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con ranolazina frente a placebo en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST).

Métodos. Los pacientes fueron aleatorizados a modo doble ciego para recibir ranolazina ($n = 3.279$) o un placebo similar ($n = 3.281$). La ranolazina se administró en dosis de carga de 200 mg intravenosos en 1 h se-

guída de una infusión intravenosa de 80 mg/h, con una fase posterior de tratamiento oral a largo plazo con ranolazina (1000 mg cada 12 h) o placebo durante el seguimiento del estudio (mediana de 348 días). Se realizó un control ambulatorio continuo del electrocardiograma (ECG) durante la primera semana de tratamiento.

Resultados. El 51% de los pacientes presentó infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización fue de 24 h. Un tercio de los pacientes tenía historia de diabetes y un tercio tenía historia de IAM previo. Se realizó una coronariografía en el 59% de los pacientes durante la hospitalización inicial.

El criterio de evaluación principal, compuesto por muerte cardiovascular, IAM o isquemia recurrente, ocurrió en el 21,8% de los pacientes tratados con ranolazina y el 23,5% en el grupo de placebo (razón de riesgos [RR] = 0,92; IC del 95%, 0,83-1,02; $p = 0,11$). Entre los componentes individuales del criterio compuesto no hubo diferencias en la incidencia de muerte cardiovascular o IAM (el 10,4 frente al 10,4%; RR = 0,99; $p = 0,87$), pero la isquemia recurrente fue menos común en el grupo de ranolazina (el 17,3 frente al 20,0%; RR = 0,87; $p = 0,03$). La incidencia de muerte cardiovascular, IAM, isquemia recurrente grave o Holter positivo a los 30 días ocurrió en el 23,1% de los pacientes tratados con ranolazina y en el 25,1% del grupo de placebo ($p = 0,055$). La necesidad de aumentar el tratamiento antianginoso fue menos frecuente en el grupo de ranolazina (el 10 frente al 12,2%; $p = 0,006$), al igual que la angina progresiva (el 4,2 frente al 5,9%; $p = 0,023$).

La mortalidad por cualquier causa no fue diferente en ambos grupos (RR = 0,99; $p = 0,91$), ni tampoco el combinado de muerte y hospitalización por causa cardiovascular (RR = 0,98; $p = 0,67$). Se documentaron arritmias sintomáticas en 99 pacientes del grupo de ranolazina y 102 del grupo de placebo ($p = 0,84$). Las arritmias clínicamente significativas fueron menos frecuentes en el grupo de ranolazina (el 73,7 frente al 83,1%; $p < 0,001$). El síncope fue más común en el grupo de ranolazina (el 3 frente al 2%; $p = 0,01$).

Conclusiones. En pacientes con SCASEST, el tratamiento con ranolazina no se asoció con diferencias respecto del placebo en la incidencia del criterio compuesto por muerte cardiovascular, IAM e isquemia recurrente, con una mediana de seguimiento de un año.

Estudio ARISE (Aggressive Reduction of Inflammation Stops Events)

Presentado por Jean-Claude Tardif, Montreal, Canadá

Antecedentes. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del tratamiento con el nuevo agente an-

tioxidante succinobucol comparado con el placebo en pacientes de alto riesgo con un síndrome coronario agudo (SCA) reciente.

Métodos. Estudio prospectivo, con aleatorización doble ciego frente a placebo, en el que los pacientes, después de una fase de tratamiento inicial con placebo durante 14 días, eran aleatorizados para recibir succinobucol (300 mg/día, n = 3.078) o placebo (n = 3.066). El objetivo principal estaba compuesto por muerte cardiovascular, parada cardíaca, IAM, accidente cerebrovascular, angina inestable y revascularización coronaria, evaluados tras un seguimiento de 2 años.

Resultados. A su entrada en el estudio, el 72% de los pacientes había tenido un IAM y un 83% había recibido revascularización coronaria de algún tipo. El 37% de los pacientes eran diabéticos. El cLDL medio basal era de 88 mg/dl y el cHDL, de 45 mg/dl. En el grupo tratado con succinobucol, el cLDL aumentó y el cHDL se redujo, mientras que el grupo asignado a placebo no mostró cambios en estos parámetros.

No hubo diferencias en el objetivo primario compuesto del estudio (el 17,2% con succinobucol frente al 17,3% con placebo; *hazard ratio* [HR] = 1,00; p = 0,985). El objetivo secundario compuesto por muerte cardiovascular, parada cardíaca, IAM o ictus ocurrió con menos frecuencia en el grupo de tratamiento activo (el 6,7% con succinobucol frente al 8,2% con placebo; HR = 0,81; p = 0,028). La incidencia de diabetes de nuevo diagnóstico fue menor en el grupo de succinobucol (el 1,6 frente al 4,2% con placebo; p = 0,0001). La incidencia de insuficiencia cardíaca fue mayor en el grupo de succinobucol (n = 107 frente a n = 83). La incidencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos (el 31% con succinobucol frente al 29% con placebo).

Conclusiones. En pacientes de alto riesgo con SCA reciente, el tratamiento con el nuevo agente antioxidante succinobucol no se asoció con diferencias en la incidencia del objetivo principal compuesto por muerte cardiovascular, parada cardíaca, IAM, accidente cerebrovascular, angina inestable y revascularización coronaria, a los 2 años de seguimiento. Mientras que algunos objetivos secundarios, como la incidencia de diabetes de nuevo diagnóstico o el objetivo compuesto por muerte cardiovascular, parada cardíaca, IAM o ictus ocurrieron con menos frecuencia en el grupo de succinobucol, otros como la incidencia de insuficiencia cardíaca o angina inestable fueron más frecuentes con succinobucol. Además, el aumento de cLDL y la reducción de cHDL en pacientes tratados con succinobucol fue un hallazgo inesperado cuya influencia en la incidencia de eventos ateroscleróticos debe ser evaluada.

Estudio DELTA MI (Direct Inhibition of δ Protein Kinase C enzyme to Limit Total Infarct Size in Acute MI)

Presentado por Matthew T. Roe,
Durham, Estados Unidos

Antecedentes. El objetivo de este ensayo fue evaluar el tratamiento con el nuevo inhibidor de la δ -proteincinasa C KAI-9803 en comparación con placebo en pacientes con infarto de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST en los que se realiza una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria.

Métodos. Se aleatorizó a 154 pacientes en una proporción 2:1 para recibir KAI-9803 (n = 102) en una de 4 dosis crecientes (0,05; 0,5; 1,25 y 5 mg) o placebo (n = 52). El fármaco fue administrado en 2 inyecciones intracoronarias, una antes y otra después de la ICP.

Resultados. La mediana del área bajo la curva de la isoenzima MB de la creatincinasa (CK-MB) fue siempre inferior, aunque no significativamente, en cada uno de los grupos de distintas dosis de KAI-9803 (0,05 mg: 4.001 frente a 4.858 ng/ml; 0,5 mg: 5.226 frente a 6.934 ng/ml; 1,25 mg: 5.740 frente a 7.352 ng/ml; 5,0 mg: 6.662 frente a 8.230 ng/ml). El tamaño del infarto en la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) a los 14 días fue inferior, aunque no significativamente, en los grupos de 0,5 y 1,25 mg frente a placebo (el 23 frente al 29,5% y el 32,5 frente al 43%, respectivamente), pero no se diferenció del grupo de placebo en el grupo con dosis más baja (el 25,5 frente al 33,5%) o dosis más alta (el 45,5 frente al 30%). De igual forma, el grado TIMI de perfusión miocárdica post-ICP = 3 fue más común en los grupos de KAI-9803 de 0,5 y 1,25 mg, en comparación con placebo (el 72,2 frente al 53,8% y el 69,6 frente al 45,4%, respectivamente), pero no difirió del placebo en el grupo de dosis baja (el 60,0 frente al 72,7%) o el grupo de dosis alta (el 48,0 frente al 61,5%).

A los 6 meses de seguimiento no hubo diferencias en la incidencia de mortalidad o insuficiencia cardíaca. La frecuencia de eventos adversos graves fue similar entre los grupos de KAI-9803 y placebo. Todos los pacientes recibieron las 2 inyecciones de la medicación de estudio.

Conclusiones. En pacientes con IAM con elevación del segmento ST que reciben una ICP primaria, el tratamiento con el nuevo inhibidor de la δ -proteincinasa C KAI-9803 por medio de inyección intracoronaria se asoció con cifras numéricamente menores de CK-MB, aunque no de manera significativa, en comparación con placebo. No hubo datos desfavorables en el aspecto de la seguridad, aunque se necesi-

tan estudios mucho más amplios para evaluar este aspecto.

Estudio TRIUMPH (Tilarginine Acetate in a Randomized International Study in Unstable Patients With Cardiogenic Shock)

Presentado por Judith S. Hochman, Nueva York, Estados Unidos

Antecedentes. En el ensayo SHOCK-2, el inhibidor de la sintetasa de óxido nítrico (NOS) tilarginina mostró efectos hemodinámicos beneficiosos en pacientes con shock cardiogénico como complicación de un infarto agudo de miocardio (IAM). El objetivo de este ensayo fue evaluar el efecto sobre la mortalidad del tratamiento con tilarginina en comparación con placebo en pacientes con shock secundario a un IAM.

Métodos. Los pacientes fueron aleatorizados de modo doble ciego para recibir tratamiento con tilarginina (bolo de 1 mg/kg seguido de infusión durante 5 horas; n = 206) o placebo (n = 190).

Resultados. El estudio fue detenido antes del tiempo preestablecido tras realizarse un análisis de futilidad. En el momento de entrar en el estudio, la mediana de fracción de eyección fue del 27% en ambos grupos. La mediana de tiempo desde el IAM hasta el shock fue de 4,6 h, y el tiempo desde el shock hasta la apertura de la arteria fue de 1,4 h. La arteria causante del infarto fue la descendente anterior en un 58% de los pacientes, y el tronco izquierdo en el 12%. Se utilizó un balón de contrapulsación en el 90% de los pacientes, y en un 12% se implantó un dispositivo de asistencia circulatoria.

No hubo diferencia entre los grupos en el criterio principal de valoración, la mortalidad a los 30 días (el 48% con tilarginina frente al 42% con placebo, riesgo relativo [RR] = 1,14; p = 0,24), ni tampoco a los 6 meses (el 58 frente al 59%; p = 0,80). La incidencia de insuficiencia cardiaca a los 30 días fue del 48% en el grupo de tilarginina y del 51% en el grupo de placebo (p = 0,51), y la recidiva de IAM fue del 4,0 y el 3,9%, respectivamente (p = 0,95). Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de resolución del shock (el 66 frente al 61%; p = 0,31) o en la duración del shock (mediana de 156 h con tilarginina frente a 190 h con placebo; p = 0,16). El cambio en la PAS a las 2 h fue mayor en el grupo de tilarginina frente al de placebo (aumento de 12,0/5,0 frente a 7,0/1,0 mmHg).

Conclusiones. En pacientes con shock cardiogénico consecutivo a un IAM, el tratamiento con el inhibidor de la NOS tilarginina no se asoció con diferencias en la mortalidad a los 30 días en la comparación con placebo. El shock post-IAM sigue siendo una entidad de mal pronóstico con opciones terapéuticas limitadas.

INSUFICIENCIA CARDIACA

Estudio EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan)

Presentado por Marvin A. Konstam, Boston, Estados Unidos

Véase publicación completa en JAMA. 2007;297:1319-31.

Introducción. La vasopresina es un mediador de la retención de fluidos en la insuficiencia cardiaca (ICC). El tolvaptán, un bloqueador de los receptores V2 de la vasopresina, podría ser un fármaco útil en el tratamiento de la ICC. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos del tolvaptán en pacientes hospitalizados por ICC.

Métodos. El estudio EVEREST es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y dirigido en función de los eventos ocurridos en el seguimiento. La población estudiada es de 4.133 pacientes hospitalizados por ICC inicialmente incluidos en 2 estudios con seguimiento a corto plazo, aleatorizados en 359 centros de Norteamérica, Sudamérica y Europa entre octubre de 2003 y febrero de 2006, seguidos para este estudio durante el tratamiento a largo plazo. Los pacientes fueron aleatorizados en las primeras 48 h del ingreso para recibir tolvaptán, 30 mg/día por vía oral (n = 2.072), o un placebo (n = 2.061) durante al menos 60 días, además de la medicación habitual. El criterio principal de valoración fue doble: mortalidad por cualquier causa (análisis de superioridad y de no inferioridad) y muerte cardiovascular más hospitalización por ICC (análisis de superioridad solamente). Los criterios secundarios incluyeron cambios en el grado de disnea, peso corporal y edemas.

Resultados. Durante un seguimiento medio de 9,9 meses murieron 537 pacientes en el grupo de tolvaptán (25,9%) y 543 en el de placebo (26,3%) razón de riesgo (RR) = 0,98; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,87-1,11; p = 0,68). El límite superior del IC para la diferencia en mortalidad estaba dentro del margen preespecificado de no inferioridad de 1,25 (p < 0,001). El criterio combinado de muerte cardiovascular u hospitalización ocurrió en 871 pacientes del grupo de tolvaptán (42,0%) y en 829 pacientes del grupo de placebo (40,2%; RR = 1,04; IC del 95%, 0,95-1,14; p = 0,55). Los criterios secundarios aislados de mortalidad cardiovascular y hospitalización, y el grado de deterioro de la ICC tampoco fueron diferentes. El tolvaptán mejoró de forma significativa criterios secundarios como la disnea subjetiva al primer día de tratamiento, el peso corporal en el día uno y los edemas a los 7 días. En los pacientes con hiponatremia, los valores de sodio aumentaron significativamente. La puntua-

ción total del cuestionario para miocardiopatías Kansas City no había mejorado una semana después del alta hospitalaria, pero el efecto del tolvaptán en las concentraciones de sodio y la pérdida de peso persistió de forma prolongada tras el alta. El tolvaptán provocó un aumento de la sensación de sed y sequedad de boca, pero la frecuencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos.

Conclusión. La utilización de tolvaptán en el tratamiento inicial de pacientes hospitalizados por ICC no tuvo efectos en la mortalidad a largo plazo ni en la morbilidad relacionada con la ICC.

Estudio FUSION II (Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide for the Management of Patients With Heart Failure)

Presentado por Clyde W. Yancy, Dallas, Estados Unidos

Antecedentes. El nesiritide, un análogo del péptido natriurético B, está aprobado en Estados Unidos para tratamiento de la insuficiencia cardiaca (ICC) aguda, pero no para la ICC crónica. Los resultados de estudios previos han creado dudas sobre la seguridad del fármaco, en términos de insuficiencia renal y mortalidad. El objetivo de este ensayo fue evaluar el tratamiento ambulatorio con dosis repetidas de nesiritide comparado con el placebo.

Métodos. Estudio aleatorizado y doble ciego con aleatorización 2:1 para recibir nesiritide de forma ambulatoria 1 o 2 días por semana (bolos de 2 µg/kg seguido de infusión de 0,01 µg/kg/min durante 4-6 h; n = 605) o placebo (n = 306) durante 12 semanas. Tras las 12 semanas de tratamiento activo se pasó a una fase de 4 semanas de reducción progresiva y, posteriormente, a un seguimiento adicional de 8 semanas. Los pacientes recibían, además, tratamiento estándar para ICC según el criterio de su médico.

Resultados. En el momento de su ingreso en el estudio, el 47% de los pacientes estaba en clase funcional III, y el 53%, en clase IV. La etiología de la ICC era la cardiopatía isquémica en el 64% de los pacientes. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media basal era del 25%. Un 39% de los pacientes era portador de un desfibrilador automático implantable (DAI) y un 74% tenía historia de enfermedad coronaria. Un 51% eran diabéticos.

No hubo diferencias en el criterio principal de evaluación compuesto por muerte de cualquier causa y hospitalización por causa cardiovascular o renal (el 36,7% con nesiritide frente al 36,8% con placebo; razón de riesgo = 1,03; p = 0,79). Entre los componentes de este criterio compuesto no hubo diferencias en la mortalidad (el 9,5% con nesiritide frente al 9,6%; p = 0,98) o las hospitalizaciones cardiovasculares o renales (el 32,9 frente al 33,9%; p = 0,95). El número me-

dio de hospitalizaciones fue de 1,0 en el grupo de nesiritide y 0,8 en el de placebo. No hubo diferencias en los parámetros de calidad de vida. Los eventos adversos relacionados con el fármaco ocurrieron con más frecuencia en el grupo de nesiritide (el 42,0 frente al 27,5%; p < 0,01), fundamentalmente por la presencia de hipotensión, pero no hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos graves relacionados con el fármaco (el 8,0 frente al 8,2%). La frecuencia de incrementos > 0,5 mg/dl en la cifra de creatinina fue menor con nesiritide que con placebo (el 32 frente al 39%; p < 0,05).

Conclusiones. En pacientes con ICC crónica descompensada, el tratamiento con infusiones seriadas de nesiritide en régimen ambulatorio durante 12 semanas no se asoció con diferencias en la incidencia del criterio principal de evaluación compuesto de muerte y hospitalización por causa cardiovascular o renal, en comparación con el placebo.

Estudio SPICE (Survival and Prognosis: Investigation of *Crataegus* Extract WS 1442 in Congestive Heart Failure)

Presentado por Christian J.F. Holubarsch, Vad Krozingen, Alemania

Antecedentes. El extracto de *Crataegus* (árbol conocido con el nombre común de Majuelo) contiene un 17-20% de procianidinas oligoméricas, compuestos con demostrado un efecto relajante del músculo liso de la pared vascular. Este producto (WS-1442), utilizado en medicina tradicional en países del este de Europa, produjo mejoría en parámetros funcionales de pacientes con formas leves de insuficiencia cardiaca (ICC) en trabajos iniciales, beneficio no confirmado en el estudio HERB-CHF, comunicado en 2004. El objetivo de este ensayo fue evaluar el efecto del extracto de *Crataegus* sobre la supervivencia de pacientes con ICC moderada por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Métodos. Se aleatorizó a 2.681 pacientes con ICC en clase funcional II-III y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 0,35 para recibir 900 mg/día de WS-1442 o placebo durante 2 años. Todos los pacientes recibieron, además, tratamiento estándar para la ICC, que incluyó diuréticos en un 85%, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en un 83%, bloqueadores beta en un 64%, digtálicos en un 57% y antagonistas de la aldosterona en un 39%. El criterio principal de valoración estaba compuesto por muerte de origen cardiaco, IAM y hospitalización por ICC.

Resultados. El criterio principal de valoración a 2 años ocurrió en el 28% de los pacientes con tratamiento activo y en el 29% del grupo control (p = NS). Sin embargo, la mortalidad cardiaca a los 6 y 18 meses

mostró una reducción significativa en el grupo tratado con WS-1442 (reducciones relativas del 41% [p = 0,009] y el 20% [p = 0,046], respectivamente). Por el contrario, a los 12 y 24 meses de seguimiento, la reducción de mortalidad, del 18 y el 10%, respectivamente, no alcanzó significación estadística. En el análisis preespecificado por subgrupos según la fracción de eyección y la etiología de la cardiopatía, se observó que el efecto beneficioso se limitaba a los pacientes con fracciones de eyección menos deterioradas (25-35%) y al 70% de pacientes con cardiopatía isquémica.

En el análisis de seguridad, el número de eventos adversos y eventos adversos mayores no difirió en los 2 grupos del estudio (en general, afectaron al 68 y al 40% de los pacientes, respectivamente).

Conclusiones. En pacientes con ICC leve-moderada por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el extracto de *Crataegus* no mostró un efecto beneficioso sobre el criterio principal del estudio, compuesto por muerte cardíaca, IAM y hospitalización por ICC. El WS-1442 administrado de forma concomitante con el tratamiento estándar de la ICC mostró un perfil de seguridad favorable.

ARRITMIAS

Estudio ALPHA (T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure)

Presentado por Gaetano M. de Ferrari, Pavia, Italia

Antecedentes. Aunque los desfibriladores implantables (DAI) han demostrado ser eficaces para prevenir la mortalidad causada por arritmias ventriculares graves, los criterios de selección de candidatos para este tratamiento de alto coste son todavía imprecisos. En concreto, es necesario identificar mejor qué pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC) presentan mayor riesgo de arritmias ventriculares graves. El objetivo de este estudio fue evaluar el papel predictivo de la presencia de anomalías en la alternancia de la onda T (AOT) en pacientes con miocardiopatía no isquémica, mediante la comparación con un grupo sin alteraciones en la AOT.

Métodos. Se incluyó a pacientes con miocardiopatía no isquémica en clase funcional II-III y fracción de eyección < 40%, con seguimiento durante 18-24 meses para detección de arritmias graves y muerte. Los pacientes no tenían historia previa de arritmias ventriculares malignas.

Resultados. Se encontraron alteraciones en la AOT en el 65% de los 446 pacientes incluidos (200 pacientes tenían AOT negativo, y los 92 con resultados intermedios fueron considerados patológicos). La historia de ICC era de 4 años de antigüedad en el momento de su entrada en el estudio. Los pacientes con AOT anor-

mal eran en conjunto mayores (60 frente a 57 años), tenían una FEVI levemente menor (el 29 frente al 31%), una mayor frecuencia de bloqueo de rama izquierda (BRI) en el ECG, y estaban de manera más habitual en clase funcional III.

El objetivo primario compuesto por muerte cardíaca o arritmias graves ocurrió con más frecuencia en los pacientes con alteraciones en la AOT en comparación con los que presentaban AOT normal (*hazard ratio* [HR] = 4,01; IC del 95%, 1,41-11,41; p = 0,002). El valor predictivo negativo de una AOT normal fue del 97,3% a los 18 meses para el objetivo primario. Asimismo, la mortalidad total fue también mayor en pacientes con AOT alterada (n = 25 frente a n = 3; HR = 4,60; IC del 95%, 1,39-15,25; p = 0,002), y lo mismo ocurrió con el objetivo compuesto de muerte arrítmica o arritmias ventriculares graves (HR = 5,53; IC del 95%, 1,29-23,65; p = 0,004). Debido a que las poblaciones comparadas eran diferentes, con un perfil de mayor gravedad de la ICC en el grupo con alteraciones de la AOT, se realizó un modelo multivariable ajustado por las variables clínicas asociadas con mayor riesgo (edad, FEVI, BRI, clase III), y la presencia de alteraciones en la AOT seguía marcando un riesgo 3 veces mayor de muerte cardíaca o arritmias ventriculares graves.

Conclusiones. En pacientes con miocardiopatía no isquémica, la presencia de alteraciones en la AOT se asoció con un riesgo mayor (4 veces mayor en el análisis bruto y 3 veces mayor en el análisis ajustado) de muerte cardíaca o arritmias potencialmente letales en el seguimiento a 2 años, en comparación con una población con AOT normal. La AOT proporciona información adicional, independiente de la aportada por otros marcadores de riesgo, en la predicción de eventos arrítmicos graves en este grupo de pacientes.

INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO

Estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)

Presentado por William E. Boden, Buffalo, Estados Unidos

Véase publicación completa en *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.

Antecedentes. En pacientes con enfermedad coronaria estable, sigue sin estar claro si la estrategia terapéutica consistente en realizar una intervención coronaria percutánea (ICP) más tratamiento médico óptimo con farmacoterapia intensiva e intervención sobre el estilo de vida es mejor que el tratamiento médico óptimo aislado en cuanto a la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

Métodos. Realizamos un ensayo aleatorizado en el que participaron 2.287 pacientes con signos objetivos de isquemia miocárdica y enfermedad coronaria significativa en 50 centros de Estados Unidos y Canadá. Entre 1999 y 2004, asignamos a 1.149 pacientes a la realización de una ICP junto con tratamiento médico óptimo (grupo ICP) y a otros 1.138 a recibir a tratamiento médico óptimo solo (grupo de tratamiento médico). El criterio principal de valoración estaba compuesto por muerte de cualquier causa e infarto de miocardio no mortal durante un período de seguimiento de entre 2,5 y 7,0 años (mediana, 4,6 años).

Resultados. Se produjeron 211 eventos del criterio principal en el grupo con ICP y 202 en el grupo con terapia médica. Las tasas acumuladas de eventos al cabo de 4,6 años fueron del 19,0% en el grupo de ICP y del 18,5% en el grupo de terapia médica (razón de riesgo instantáneo para el grupo con ICP = 1,05; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,87-1,27; $p = 0,62$). No se observaron diferencias significativas entre el grupo con ICP y el grupo con terapia médica en el criterio compuesto de muerte, infarto de miocardio e ictus (el 20,0 frente al 19,5%; razón de riesgo instantáneo = 1,05; IC del 95%, 0,87-1,27; $p = 0,62$); hospitalización por síndrome coronario agudo (el 12,4 frente al 11,8%; razón de riesgo instantáneo = 1,07; IC del 95%, 0,84-1,37; $p = 0,56$), ni infarto de miocardio (el 13,2 frente al 12,3%; razón de riesgo instantáneo = 1,13; IC del 95%, 0,89-1,43; $p = 0,33$).

Conclusiones. Como estrategia terapéutica inicial en pacientes con arteriopatía coronaria estable, la ICP no redujo el riesgo de muerte, infarto de miocardio ni otros acontecimientos cardiovasculares graves cuando se usó junto con la terapia médica óptima, frente a ésta última utilizada de forma aislada.

Estudio ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes)

*Presentado por Germano di Sciascio,
Roma, Italia*

Véase publicación completa en *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1272-8.

Antecedentes. Estudios aleatorizados han demostrado que la administración de atorvastatina en pacientes con angina estable en los que se realiza intervención coronaria percutánea (ICP) electivo reduce la incidencia de infarto de miocardio (IAM) periintervención. Se desconoce si este tratamiento es también eficaz en pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA). El objetivo del estudio fue investigar el posible efecto protector de la atorvastatina en pacientes con ICP por un SCA.

Métodos. Se aleatorizó a 171 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST para recibir tratamiento con atorvastatina desde antes de la ICP (80 mg 12 h antes, seguidos de 40 mg inmediatamente antes del procedimiento; $n = 86$) frente a placebo ($n = 85$). Todos los pacientes recibieron dosis de carga de clopidogrel de 600 mg, y todos recibieron tratamiento posterior con atorvastatina (40 mg/día) a largo plazo. El objetivo principal del estudio fue la incidencia de eventos cardíacos mayores (muerte, IAM o revascularización no planificada) a los 30 días.

Resultados. El objetivo principal ocurrió en el 5% de pacientes con atorvastatina frente al 17% en el grupo de placebo ($p = 0,01$); esta diferencia fue debida principalmente a una reducción en la incidencia de infarto de miocardio (el 5 frente al 15%; $p = 0,04$). La elevación de la CK-MB y la troponina I posprocedimiento fue también significativamente menor en el grupo de atorvastatina (el 7 frente al 27%; $p = 0,001$, y el 41 frente al 58%; $p = 0,039$, respectivamente). En el análisis multivariable, el tratamiento previo con atorvastatina se asoció con una reducción de riesgo del 88% para eventos adversos cardíacos mayores a los 30 días (razón de riesgo = 0,12; IC del 95%, 0,05-0,50; $p = 0,004$).

Conclusiones. El ensayo ARMYDA-ACS mostró que el tratamiento previo a la ICP, incluso administrado durante un plazo muy corto, puede mejorar la evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con una estrategia invasiva precoz. Estos resultados pueden suponer el uso sistemático de estatinas en altas dosis antes del ICP en pacientes con SCA.

Estudio DEDICATION (dispositivo de protección distal en el ICP primario)

*Presentado por Leif Thuesen,
Skejby, Dinamarca*

Antecedentes. Los estudios anteriores sobre dispositivos de protección distal en la angioplastia primaria en el infarto (IAM), como el EMERALD y PROMISE, han mostrado una eficacia limitada, sin evidencia de reducción del tamaño del infarto. El objetivo de este estudio fue evaluar el tratamiento con el dispositivo de protección distal Filterwire en comparación con la intervención convencional en pacientes con IAM con elevación del segmento ST en los que se ha realizado intervención coronaria percutánea (ICP). Otro objetivo del estudio fue comparar la ICP con *stents* liberadores de fármacos frente a *stents* convencionales.

Métodos. Asignamos de forma aleatoria a 626 pacientes con ICP primaria en el IAM para ser tratados con dispositivo de protección distal Filterwire ($n = 312$) o sin él ($n = 314$). Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados de nuevo para recibir en su ICP un *stent* liberador de fármaco frente a un *stent* convencional (datos no mostrados).

Resultados. Un 62% de los pacientes tenía enfermedad de un vaso. Se utilizaron inhibidores de la gluco-proteína IIb-IIIa en el 96% de los casos. Casi dos tercios de los pacientes (62%) tenían oclusión coronaria. Sólo un 10% de los pacientes eran diabéticos. En el subgrupo aleatorizado a Filterwire, en un 81% de los procedimientos el dispositivo fue utilizado con éxito.

No hubo diferencias en la tasa de resolución de la elevación del segmento ST $\geq 70\%$ a los 90 min del ICP en el control continuo del ECG en el grupo de protección distal frente al otro (el 76 frente al 72%; $p = 0,29$), ni hubo diferencias en el tiempo transcurrido hasta la resolución del segmento ST (media de 26 min en ambos grupos). Tampoco hubo diferencias en el pico de CK-MB (236 frente a 238 $\mu\text{g/l}$) o de troponina T (6,72 frente a 6,69 $\mu\text{g/l}$). El grado de flujo TIMI post-ICP fue ligera, pero significativamente mayor en el grupo de protección distal (un 95% TIMI > 2 frente a un 88%; $p = 0,01$). No hubo diferencias en el índice del baremo de movilidad parietal (1,6 en ambos grupos) o en la FEVI en el momento del alta. La incidencia de eventos adversos cardiacos mayores a los 30 días fue del 5,4% en el grupo de protección distal y del 3,2% en el de ICP convencional ($p = 0,17$).

Conclusiones. En pacientes con IAM con elevación del segmento ST en los que se realiza una ICP, el uso del dispositivo de protección distal Filterwire no mostró ventajas en la resolución del segmento ST o la cifra máxima de enzimas cardiacas en comparación con la ICP convencional.

Estudio SPIRIT III (comparación del *stent* liberador de everolimus con *stent* liberador de paclitaxel en intervencionismo coronario)

Presentado por Gregg W. Stone, Nueva York, Estados Unidos

Antecedentes. El objetivo del estudio fue evaluar el tratamiento con *stent* liberador de everolimus (EES) frente al tratamiento con *stent* liberador de paclitaxel (PES) en pacientes en los que se realizó una intervención coronaria percutánea (ICP) para tratar lesiones coronarias de novo.

Métodos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir EES ($n = 669$) o PES ($n = 333$). En un subgrupo de 564 pacientes se realizó una angiografía programada de seguimiento a los 8 meses. De estos, 240 pacientes fueron estudiados mediante ecografía intracoronaria. Se administró aspirina en dosis de carga ≥ 300 mg y ≥ 80 mg/día en adelante, junto con clopidogrel, con dosis de carga ≥ 300 mg y 75 mg/día durante 6 meses.

Resultados. Se realizó el implante de *stent* en una lesión en 84% de los pacientes, y en 2 lesiones en el 16%. La lesión estaba localizada en la arteria descendente anterior en un 42% de los pacientes. Una cuarta

parte de los pacientes tenía diabetes. El diámetro luminal mínimo preprocedimiento fue de 0,82 mm en el grupo de EES y de 0,83 mm en el grupo de PES. Se implantó un promedio de 1,3 *stents* por paciente.

El criterio primario de valoración de pérdida luminal tardía intra-*stent* a los 8 meses fue menor en el grupo de EES que en el de PES (0,14 frente a 0,28 mm; $p < 0,001$ para análisis de no inferioridad y $p = 0,004$ para análisis de superioridad). El diámetro luminal mínimo del segmento con *stent* fue de 2,22 mm en el grupo de EES y 2,12 mm en el grupo de PES ($p = 0,08$). La reestenosis binaria ocurrió en el 4,7% de las lesiones tratadas con EES y el 8,9% de las tratadas con PES ($p = 0,07$). En el estudio con ecografía intravascular, el volumen de hiperplasia de la neointima fue de 10,1 en el grupo de EES y de 20,9 en el grupo de PES. No hubo diferencias en la tasa de aposición incompleta a los 8 meses (el 25,6% con EES y el 16,3% con PES; $p = 0,27$), o de falta de aposición adquirida tardíamente (el 1,1 frente al 2,3%; $p = 0,54$).

No hubo diferencias en los criterios secundarios de valoración, como fracaso del vaso tratado (muerte cardiaca, IAM o revascularización del vaso tratado) a los 9 meses (el 7,2% en el grupo de EES y el 9,0% en el grupo de PES; $p < 0,001$ para análisis de no inferioridad, y $p = 0,31$ para el análisis de superioridad). Entre los componentes individuales del fracaso del vaso tratado en los grupos de EES y PES, respectivamente, la muerte de origen cardiaco ocurrió en 0,5 y el 0,6% ($p = 0,67$), el IAM en el 2 frente al 2,5% ($p = 0,64$) y la revascularización del grupo tratado en el 5,3 frente al 6,5% ($p = 0,47$). La revascularización de la lesión diana a los 9 meses ocurrió en un 2,6% en el grupo de EES frente a un 5,0% en el grupo de PES ($p = 0,053$). La trombosis del *stent* a los 9 meses ocurrió en el 0,5% del grupo EES y en ningún paciente del grupo PES.

Conclusiones. En pacientes en los que se realiza una ICP electiva por lesiones coronarias de novo, el tratamiento con un EES se asoció con una reducción de la pérdida luminal tardía a los 8 meses de seguimiento angiográfico, en comparación con el PES.

Estudio ISAR-PEACE (Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis: Promote Endothelial Cells with Estradiol)

Presentado por Julinda Mehilli, Munich, Alemania

Véase publicación completa en J Am Coll Cardiol. 2007;49:1265-71.

Antecedentes. El estradiol favorece la endotelización rápida de los *stents* intracoronarios en modelos animales, pero se desconoce si la combinación de este fármaco con rapamicina supone un avance en la tecno-

logía de *stents* liberadores de fármacos en relación con una menor pérdida luminal. El objetivo de este estudio fue evaluar el grado de eficacia de un *stent* liberador de rapamicina y 17-betaestradiol, frente al *stent* liberador de rapamicina en pacientes con enfermedad coronaria.

Métodos. Se aleatorizó a 502 pacientes con lesiones de novo en arterias coronarias nativas para ser tratados con un *stent* sin polímero liberador de estradiol más rapamicina (ERES, n = 252), frente a otro *stent* sin polímero liberador de rapamicina (RES, n = 250). El criterio principal de evaluación fue la pérdida luminal tardía intra-*stent* en la angiografía de seguimiento. Los criterios secundarios fueron la reestenosis angiográfica binaria, la revascularización de la lesión índice, la incidencia combinada de muerte e infarto de miocardio y la incidencia de trombosis del *stent* en el año posterior a la aleatorización. El estudio fue diseñado para valorar la hipótesis de superioridad del ERES frente al RES en cuanto a pérdida luminal tardía intra-*stent*.

Resultados. La pérdida luminal tardía ($0,52 \pm 0,58$ frente a $0,51 \pm 0,58$ mm; p = 0,83), la incidencia de reestenosis angiográfica binaria (el 17,6 frente al 16,9%; p = 0,85), la incidencia de revascularización de la lesión índice (el 14,3 frente al 13,2%; p = 0,72), la incidencia combinada de muerte e infarto (el 7,9 frente al 8,0%; p = 0,98) y la incidencia de trombosis del *stent* (el 0,8 frente al 1,2%; p = 0,99) no fueron significativamente diferentes entre los grupos de ERES y RES.

Conclusiones. La adición de estradiol en un RES no aportó beneficios aparentes durante un año de seguimiento tras la intervención.

Estudio ABSORB (Bioabsorbable Drug-Eluting Stents for Percutaneous Coronary Intervention)

Presentado por Patrick W. Serruys, Rotterdam, Países Bajos

Antecedentes. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de un *stent* bioabsorbible como plataforma de liberación de fármacos en pacientes en los que se ha realizado una intervención coronaria percutánea (ICP) para el tratamiento de una lesión coronaria de novo.

Métodos. Este estudio muestra la primera experiencia en clínica humana, no aleatorizada, con un *stent*-plataforma de liberación de fármacos bioabsorbible. El *stent* libera everolimus y está diseñado para reabsorberse con el tiempo. La estructura bioabsorbible del *stent* está hecha de ácido poliláctico, un poliéster biodegradable derivado del ácido láctico. Los pacientes tendrán un seguimiento de 5 años y se les realizará coronariografía y ecografía intracoronaria (IVUS) a los 180 días y a los 2 años.

Resultados. De los 30 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 3 fueron excluidos por haber necesitado un *stent* convencional para resolución de un mal resultado del procedimiento, y uno por fallo del dispositivo. Las lesiones basales tenían un diámetro luminal mínimo (DLM) de 1,10 mm, una estenosis porcentual del 59%, y una longitud de 8,66 mm. La mitad de las lesiones tratadas estaba situada en la descendente anterior, y el 65% era del tipo B1. El DLM postintervención fue 2,33 mm, y la estenosis media, un 16%.

En el seguimiento angiográfico a los 6 meses, la pérdida luminal tardía era de 0,44 mm, el DLM de 1,88 mm, y la estenosis porcentual del 27%. La hiperplasia neointimal intra-*stent* por IVUS mostró una obstrucción del 5,54%, y alcanzó un volumen de 4,26 μ l. Se observó una aposición incompleta del *stent* en 6 de 26 pacientes (23,1%) a los 6 meses, y de forma más tardía en 7 de 26 (26,9%). El único evento clínico en el seguimiento fue un IAM sin onda Q (3,3%). No hubo muertes ni necesidad de revascularización de la lesión diana a causa de isquemia ni trombosis del *stent* a los 6 meses.

Conclusiones. Este estudio no aleatorizado sobre el empleo de *stents* bioabsorbibles liberadores de everolimus por primera vez en pacientes humanos en los que se realiza una ICP electiva por una lesión coronaria de novo demuestra la factibilidad del procedimiento. No pueden extraerse conclusiones en cuanto a la seguridad y la eficacia debido al pequeño número de pacientes incluidos y el corto seguimiento. Serán necesarios estudios a gran escala y con seguimiento de varios años para conocer el papel de estos dispositivos en la clínica.

TERAPIA CELULAR

Mesenchymal Stem Cell Therapy Following Acute MI

Presentado por Joshua Hare, Miami, Estados Unidos

Antecedentes. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de diferentes dosis de células madre mesenquimales (CMM) obtenidas de médula ósea alogénica en comparación con placebo en pacientes con infarto de miocardio (IAM) reciente.

Métodos. Se incluyó en el estudio a pacientes con edades entre 21 y 85 años, con un primer IAM entre uno y 10 días antes de la aleatorización, con arteria causante del infarto permeable, grados variables de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, FEVI del 30-60%, estabilidad hemodinámica en las 24 h previas a la aleatorización, elevación de más de 2 veces el límite superior de la normalidad de la cifra de

CK-MB o troponina durante el IAM índice, e índice de Karnofsky ≥ 60 . Entre 3 y 10 días post-IAM, los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 3 dosis crecientes de CMM (0,5; 1,6 o 5×10^6 CMM/kg; n = 34) o placebo (n = 19). Los pacientes estaban bajo control permanente del ECG durante el estudio.

Resultados. La FEVI media basal fue 50%. La mitad de los pacientes incluidos tenía un IAM anterior. Un 23,5% de los pacientes tratados con CMM frente a un 31,6% de los pacientes del grupo placebo necesitaron al menos una rehospitalización. El número medio de rehospitalizaciones fue de 0,26 en el grupo de CMM y de 0,37 con placebo. El número medio de eventos adversos fue de 5,3 en el grupo de CMM y de 7,0 en el de placebo. Ocurrieron complicaciones arrítmicas en el 8,8% de los pacientes del grupo de CMM frente al 36,8% en el grupo de placebo. El número medio de extrasístoles ventriculares por día fue

menor en el grupo de CMM, del mismo modo que el número de pacientes con más de 10 extrasístoles ventriculares por hora. Se observó una mejoría de la FEV₁ en la espirometría con más frecuencia en el grupo tratado con CMM. A los 6 meses no hubo diferencias en la FEVI media del grupo tratado con CMM y del tratado con placebo. No hubo relación entre dosis de células y efecto en los grupos tratados con diferentes dosis de CMM.

Conclusiones. En pacientes con IAM reciente, la infusión de CMM derivadas de médula ósea alogénica no se asoció con un aumento de efectos adversos en comparación con el placebo. El perfil de seguridad de la infusión de CMM parece aceptable, sin complicaciones arrítmicas ni de otros tipos, y con una mejora en parámetros de la espirometría. Con estos datos, está justificado planificar estudios similares a mayor escala para evaluar la eficacia del tratamiento con CMM.