

Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en la 54.^a Sesión Científica Anual del American College of Cardiology (Orlando, Florida, Estados Unidos, 6-10 de marzo de 2005)

SUMARIO POR TEMAS

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Estudio WHS aspirin
Estudio WHS vitamin E
Estudio TNT
Estudio RIO-EUROPE

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Estudio CLARITY-TIMI 28
Estudio COMMIT/CCS2 clopidogrel
Estudio COMMIT/CCS2 metoprolol
Estudio PREMIER
Estudio BRAVE-2

INTERVENCIÓN PERCUTÁNEO

Estudio ISAR-DIABETES
Estudio SIRTAX
Estudio REALITY
Estudio ARTS II
Estudio TAXUS-V De Novo
Estudio ARMYDA-2

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Estudio CARE-HF
Estudio VERITAS
Estudio COMPASS-HF

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Estudio ASCOT-BPLA

ESTUDIOS SOBRE TERAPIA CELULAR

Estudio de la Universidad de Leuven
Estudio del Arizona Heart Institute
Estudio BioHEART-Thoraxcenter

CIRUGÍA CARDÍACA

COX-2 inhibitors after cardiac surgery

En las Sesiones Científicas Anuales del 54.º congreso del American College of Cardiology, correspondiente a 2005, se presentaron algunos ensayos clínicos

en sesiones (*Late breaking clinical trials*) dirigidas específicamente a permitir la difusión rápida de estudios de especial trascendencia cuyos resultados han sido conocidos recientemente.

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

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Aspirina para prevención primaria en mujeres (estudio WHS aspirin: Women's Health Study: low-dose aspirin in primary prevention)

Presentado por el Dr. Paul M. Ridker, Boston, Estados Unidos

Antecedentes. Estudios aleatorizados han demostrado que la aspirina en dosis bajas reduce el riesgo de un primer infarto de miocardio en los varones, aunque tiene escasa influencia en el riesgo de accidente cerebrovascular de origen isquémico. Los datos sobre un posible efecto similar en mujeres son escasos.

Método. Se aleatorizó a 39.876 mujeres inicialmente sanas de 45 o más años de edad para recibir 100 mg de aspirina o placebo, y posteriormente fueron seguidas durante 10 años para detectar la incidencia de enfermedades cardiovasculares mayores (fundamentalmente infarto agudo de miocardio no fatal, ictus cerebral no fatal, o muerte por causa cardiovascular).

Resultados. Durante el seguimiento, se registraron 477 eventos cardiovasculares mayores en el grupo de aspirina, en comparación con 522 en el grupo de placebo, lo que supone una reducción del riesgo no significativa con la aspirina del 9% (riesgo relativo [RR] = 0,91; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,80-1,03; $p = 0,13$). En cuanto a los objetivos pormenorizados, hubo una reducción del 17% en el riesgo de ictus cerebral en el grupo de aspirina (RR = 0,83; IC del 95%,

Correspondencia: Dr. Javier Segovia.
REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.
Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid. España.
Correo electrónico: rec@revespcardiologia.org

Full English text available at: www.revespcardiologia.org

0,69-0,99; $p = 0,04$), debida a una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico del 24% (RR = 0,76; IC del 95%, 0,63-0,93; $p = 0,009$) y a un incremento no significativo del riesgo de ictus hemorrágico (RR = 1,24; IC del 95%, 0,82-1,87; $p = 0,31$). En comparación con el placebo, la aspirina no tuvo efecto significativo en el riesgo de infarto mortal o no mortal (RR = 1,02; IC del 95%, 0,84-1,25; $p = 0,83$) o de muerte por causa cardiovascular (RR = 0,95; IC del 95%, 0,74-1,22; $p = 0,68$). Los sangrados gastrointestinales con necesidad de transfusión fueron más frecuentes en el grupo de aspirina que en el de placebo (RR = 1,40; IC del 95%, 1,07-1,83; $p = 0,02$). El análisis de subgrupos mostró que la aspirina redujo de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, ictus isquémico e infarto de miocardio en las mujeres de 65 o más años de edad.

Conclusiones. En este gran ensayo de prevención primaria en la mujer, la aspirina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular sin afectar al riesgo de infarto de miocardio o muerte de causa cardiovascular, lo que en conjunto no supuso diferencias significativas en el objetivo primario del estudio.

Vitamina E para prevención primaria en mujeres (estudio WHS vitamin E: Women's Health Study: vitamin E in primary prevention)

Presentado por la Dra. Julie E. Buring, Boston, Estados Unidos

Antecedentes. Aunque se ha postulado que la vitamina E, un agente antioxidante, podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y tumores de estirpe epitelial, no se conoce cuál puede ser su efecto en la población femenina. Con el fin de conocerlo, se realizó una comparación con placebo en una población muy numerosa de mujeres.

Método. Se aleatorizó a 39.876 mujeres inicialmente sanas de 45 o más años de edad para recibir 600 U de vitamina E en días alternos o placebo, en un estudio con diseño factorial 2 por 2 en que también se evaluó el efecto de la aspirina en dosis bajas. El seguimiento posterior fue de 10,1 años, y los eventos cuantificados en ese tiempo fueron complicaciones cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio no fatal, ictus cerebral no fatal, o muerte por causa cardiovascular) y neoplasias de origen epitelial. Los eventos fueron revisados por un comité de investigadores que desconocían la aleatorización de cada paciente.

Resultados. Durante el seguimiento, se registraron 482 eventos cardiovasculares mayores en el grupo de vitamina E, en comparación con 517 en el grupo de placebo (riesgo relativo [RR] = 0,93; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,82-1,05; $p = 0,26$). En cuanto a los componentes individuales del objetivo

cardiovascular, no hubo diferencia en cuanto a infarto de miocardio mortal o no mortal (196 IAM en el grupo de vitamina E frente a 195 en el de placebo; RR, 1,01, $p = 0,96$). No hubo diferencias en cuanto a ictus totales (241 ictus en el grupo de vitamina E frente a 246 en el de placebo; RR, 0,98, $p = 0,82$), ictus isquémico (194 en el grupo de vitamina E frente a 197 en el de placebo; RR, 0,99, $p = 0,88$) o ictus hemorrágico (44 en el grupo de vitamina E frente a 48 en el de placebo; RR, 0,92, $p = 0,68$), ni tampoco cuando se diferenciaban los accidentes cerebrales mortales y no mortales. La incidencia de muerte cardiovascular fue significativamente menor en el grupo de vitamina E (106 frente a 140 en el grupo de placebo; RR = 0,76; IC del 95%, 0,59-0,98; $p = 0,03$), mientras que no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad por todas las causas (636 frente a 615 en el grupo de placebo; RR, 1,04; $p = 0,53$). En el análisis de subgrupos, no hubo modificación de los resultados obtenidos en cuanto al objetivo general cuando se clasificaban las mujeres según el grado de cumplimiento del tratamiento, utilización de tratamiento hormonal sustitutivo o estado posmenopáusico. Los efectos adversos no difirieron entre ambos grupos de aleatorización, con una tasa de sangrado gastrointestinal del 4,2% en el grupo de vitamina E y del 4,1% en las mujeres tratadas con placebo ($p = 0,77$).

Conclusiones. En mujeres sanas, el tratamiento con vitamina E no se asoció a diferencias significativas en cuanto a incidencia de eventos cardiovasculares mayores cuando se comparó con el placebo en un seguimiento medio de 10 años. La reducción significativa en el número de muertes de origen cardiovascular requiere un análisis pormenorizado, ya que no hubo diferencias significativas en cuanto a infarto de miocardio mortal o ictus mortal. Una menor incidencia de muerte súbita en las pacientes tratadas con vitamina E podría explicar esta diferencia, aunque no se presentaron los datos concretos.

Tratamiento hipolipemiante intensivo en pacientes con cardiopatía isquémica (estudio TNT: Treating to New Targets study)

Presentado por el Dr. John C. La Rosa, New York, Estados Unidos

Antecedentes. Ensayos previos han demostrado que la reducción de valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por debajo de las concentraciones recomendadas en la actualidad es beneficiosa en los pacientes con síndromes coronarios agudos. Evaluamos prospectivamente la eficacia y seguridad de reducir los valores de cLDL por debajo de 100 mg/dl (2,6 mmol/l) en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) estable.

Método. Un total de 10.001 pacientes con CI clínicamente evidente y valores de cLDL inferiores a 130 mg/dl (3,4 mmol/l) fueron aleatorizados en este ensayo doble ciego para recibir 10 mg u 80 mg diarios de atorvastatina. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 4,9 años. El objetivo primario fue la incidencia de un primer evento cardiovascular mayor, definido como muerte por CI, infarto de miocardio no fatal y no relacionado con procedimientos de revascularización, reanimación tras parada cardíaca o ictus mortal o no mortal.

Resultados. Los valores medios de cLDL fueron 77 mg/dl (2,0 mmol/dl) en el grupo tratado con 80 mg de atorvastatina y de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) en el grupo de 10 mg/dl. La incidencia de elevación persistente de transaminasas hepáticas fue del 0,2% en el grupo que recibía 10 mg de atorvastatina y del 1,2% en el que recibía 80 mg ($p < 0,001$). Se registró un evento del objetivo primario en 434 pacientes (8,7%) del grupo de 80 mg de atorvastatina, en comparación con 548 pacientes (10,9%) en el grupo de 10 mg de atorvastatina, lo que representa una reducción absoluta en la tasa de eventos cardiovasculares mayores de 2,2%, y una reducción del 22% en el riesgo relativo (razón de riesgo = 0,78; IC del 95%, 0,69-0,89; $p < 0,001$). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a mortalidad global.

Conclusión. El tratamiento hipolipemiente intensivo con 80 mg diarios de atorvastatina en pacientes con CI estable aporta beneficios significativos que van más allá de los aportados por el tratamiento con 10 mg diarios de atorvastatina. Este efecto se acompañó de una mayor incidencia de elevación de las transaminasas hepáticas.

Rimonabant en el tratamiento de la obesidad (estudio RIO-EUROPE: Rimonabant In Obesity Europe Study)

Presentado por el Dr. Luc van Gaal, Amberes, Bélgica.

Antecedentes. El rimonabant es un bloqueador del receptor cannabinoide tipo I cuya potencial capacidad para facilitar el tratamiento de los más importantes factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, el tabaquismo, la dislipemia y el síndrome metabólico, ha despertado gran interés para el tratamiento de poblaciones con estas características. El propósito del ensayo RIO-Europa fue comparar 3 regímenes (rimonabant EN dosis baja, rimonabant en dosis alta y placebo) en pacientes con sobrepeso/obesidad y seguimiento de 2 años.

Método. Se incluyó a 1.507 pacientes no diabéticos, mayoritariamente mujeres de raza blanca con obesidad central (índice de masa corporal medio 36,6 kg/m², y circunferencia abdominal media de 110 cm). Fueron distribuidos en 3 grupos: placebo, rimonabant 5 mg/día y rimonabant 20 mg/día, y tras recomendárseles dieta hipocalórica de 600 kcal/día, fueron incluidos en el estudio.

Resultados. Tras 2 años de seguimiento, los pacientes tratados con dosis alta de rimonabant habían perdido una media de 8,7 kg, lo que supuso 4,3 kg más que los tratados con placebo ($p < 0,001$). Un 32% de los pacientes tratados con 20 mg/día de rimonabant perdieron más de un 10% de peso corporal, objetivo alcanzado sólo por el 10,9% en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Además, en los tratados con 20 mg de rimonabant el perímetro abdominal disminuyó 5,7 cm, frente a 1,8 cm en el grupo de placebo. El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) aumentó un 22,6% y los triglicéridos se redujeron en un 4,1% en los pacientes que completaron 2 años de seguimiento con 20 mg/día de rimonabant, frente a una reducción de cHDL del 12,6% y un aumento del 10% en los valores de triglicéridos con el placebo ($p < 0,001$). Los pacientes tratados con dosis alta de rimonabant mostraron mayor sensibilidad a la insulina que los del grupo placebo ($p < 0,001$). La reducción del 50% en el número de pacientes que cumplían criterios de síndrome metabólico tras 1 año de tratamiento con 20 mg/día de rimonabant se mantenía a los 2 años, a diferencia de lo ocurrido en el grupo placebo ($p < 0,001$). También se observó una reducción significativa de partículas densas y pequeñas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en comparación con los pacientes del grupo de placebo. Los efectos adversos más comunes con dosis altas de rimonabant fueron los gastrointestinales (náuseas: el 13,7 frente al 5,2% con placebo; vómitos: el 5,2% frente al 1,6% con placebo; mareo: el 9,3% frente al 5,2% con placebo; diarrea: el 8,2% frente al 4,6% con placebo). La tasa de abandono de tratamiento a los 2 años fue del 13,1% con dosis altas de rimonabant, del 10,9% con dosis bajas, y de 8,9% con placebo.

Conclusión. Este trabajo confirma los resultados de estudios anteriores en los que la adición de rimonabant en dosis de 20 mg/día a una dieta hipocalórica aumentó la pérdida ponderal y la mejoría del perfil lipídico respecto del placebo en pacientes obesos. También contribuyó a una reducción de la prevalencia de los distintos componentes del síndrome metabólico, con un perfil favorable de efectos adversos.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Clopidogrel en el infarto agudo de miocardio (estudio CLARITY-TIMI 28: CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28 study)

Presentado por el Dr. Marc Sabatine, Boston, Estados Unidos.

Antecedentes. Una proporción importante de los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico por un infarto agudo de miocardio con elevación del ST tiene perfusión inadecuada o reoclusión de la arteria cau-

sante del infarto, lo que lleva a un aumento en el riesgo de muerte y complicaciones.

Método. Se aleatorizó a 3.491 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 75 años que se presentaron en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas de un infarto agudo de miocardio con elevación del ST para recibir clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) o placebo. Los pacientes fueron tratados con un fibrinolítico, aspirina, y heparina (ajustada al peso) cuando era necesaria, y se les programó para coronariografía a las 48-192 h del inicio de la medicación del estudio. El objetivo primario de eficacia estaba compuesto por la presencia de oclusión de la arteria causante del infarto (definida por la presencia de un flujo TIMI 0 o 1) en la angiografía, y por la incidencia de muerte o infarto recurrente antes de la coronariografía.

Resultados. Las tasas de incidencia del objetivo primario del estudio fueron del 21,7% en el grupo de placebo y del 15,0% en el grupo de clopidogrel, lo que representa un 6,7% de reducción absoluta y un 36% de reducción en el riesgo relativo cuando se utiliza clopidogrel (intervalo de confianza del 95%, 24-47%; $p < 0,001$). A los 30 días, el tratamiento con clopidogrel redujo el riesgo de ocurrencia del objetivo compuesto por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio recurrente o isquemia recurrente subsidiaria de revascularización urgente en un 20% (de 14,1 al 31,6%, $p = 0,03$). Las tasas de hemorragia mayor o hemorragia intracraneal fueron similares en ambos grupos.

Conclusión. En pacientes de hasta 75 años de edad que reciben aspirina y tratamiento fibrinolítico para tratamiento de un infarto de miocardio con elevación del ST, la adición de clopidogrel mejora la tasa de patencia de la arteria causante del infarto y reduce las complicaciones isquémicas.

Clopidogrel en el infarto agudo de miocardio (estudio COMMIT/CCS2: Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study)

Presentado por el Dr. Zhenming Chen, Oxford, Reino Unido.

Antecedentes. Se desconoce el efecto de la adición del clopidogrel del resto de fármacos antitrombóticos utilizados en el infarto de miocardio. Para investigar este punto se diseñó un estudio cooperativo entre la Unidad de ensayos clínicos de Oxford (Reino Unido) e investigadores de más de 1.000 hospitales de China; en el mismo trabajo se estudió el papel de la administración precoz de metoprolol en el infarto de miocardio.

Método. Se aleatorizó a 45.852 pacientes que acudieron al hospital antes de 24 h de evolución de un infarto de miocardio (definido como cuadro clínico compatible con

cambios en el ST o bloqueo de rama izquierda) para recibir tratamiento con clopidogrel (75 mg/día) o placebo. No hubo límite de edad para la inclusión de pacientes, y todos ellos recibieron 162 mg/día de aspirina. Se excluyó del estudio a los pacientes sometidos a angioplastia primaria y a aquéllos con riesgo elevado de hemorragia. El objetivo primario estaba compuesto por muerte, reinfarto o ictus cerebral durante el ingreso hospitalario.

Resultados. Un 26% de los pacientes tenían más de 70 años de edad. El 67% de ellos acudió antes de las 12 h del inicio de los síntomas, y un 49% recibió tratamiento trombolítico. El resto de tratamientos coadyuvantes en el infarto fue acorde con la práctica actual, con utilización de anticoagulantes en un 75% de los pacientes, e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en un 68%.

Las tasas de incidencia del objetivo primario del estudio fueron del 10,1% en el grupo de placebo y del 9,3% en el grupo de clopidogrel, lo que representa un 9% de reducción en el riesgo relativo a favor del clopidogrel ($p = 0,002$). El grupo tratado con clopidogrel también mostró una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa (el 8,1% en el grupo de placebo y el 7,7% en el grupo de clopidogrel, el 7% de reducción en el riesgo relativo, $p = 0,03$) y en la incidencia de reinfarto (el 2,4 en el grupo de placebo frente al 2,1% en el grupo de clopidogrel; el 13% de reducción en el riesgo relativo, $p = 0,02$). No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a incidencia de hemorragias mayores o accidentes cerebrovasculares (sean hemorrágicos o de otros tipos).

El beneficio del clopidogrel fue evidente ya a las 24 h de seguimiento, y en el análisis de subgrupos, fue similar por encima y debajo de los 70 años, y se dio tanto en varones como en mujeres. El beneficio fue más evidente en los pacientes que llegaron al hospital con menor tiempo de evolución, y fue independiente de la utilización o no de fibrinolíticos.

Conclusión. En el estudio realizado, la administración de clopidogrel añadido al resto de los tratamientos antitrombóticos habituales en el infarto de miocardio se asoció a una reducción de la incidencia de muerte y reinfarto sin causar un incremento en la tasa de hemorragias o accidentes cerebrovasculares.

Metoprolol intravenoso en el infarto agudo de miocardio (estudio COMMIT/CCS2: Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study)

Presentado por el Dr. Rory Collins, Oxford, Reino Unido.

Antecedentes. Se desconoce el efecto neto del tratamiento con bloqueadores beta en el infarto de mio-

cardio, aunque parece acompañarse de una reducción de la incidencia de isquemia recurrente y arritmias severas, podría agravar los casos de infarto con insuficiencia cardíaca o inestabilidad hemodinámica. Éste fue el objeto del estudio COMMIT/CCS2, realizado de forma cooperativa entre investigadores de China y el Reino Unido; en el mismo trabajo, y mediante una aleatorización diferente, se estudió el papel de la administración de clopidogrel a los mismos pacientes.

Método. Se aleatorizó a 45.852 pacientes que acudieron al hospital antes de 24 h de evolución de un infarto de miocardio (definido electrocardiográficamente por cambios en el ST o bloqueo de rama izquierda) para recibir tratamiento con metoprolol (15 mg por vía intravenosa durante 15 min seguido de tratamiento oral con 200 mg/día) o placebos similares. Se excluyó tanto a los pacientes en shock como a aquéllos con presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg, frecuencia cardíaca inferior a 50 latidos por minuto o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grados.

Se utilizó tratamiento fibrinolítico en aproximadamente la mitad de los pacientes, que constituían el 85% de los que llegaron antes de las 12 h de evolución del cuadro clínico. Los 2 objetivos primarios de este estudio eran la mortalidad por cualquier causa y un objetivo compuesto por muerte, reinfarto, fibrilación ventricular o parada cardíaca intrahospitalaria o hasta 4 semanas tras la aleatorización. El seguimiento coincidió con el tiempo de hospitalización, con un promedio de 16 días.

Resultados. El metoprolol no mostró efectos apreciables en ninguno de los objetivos primarios (la mortalidad fue del 7,8 con placebo frente al 7,7% con metoprolol, $p > 0,1$; el objetivo combinado ocurrió en el 9,9 con placebo frente al 9,5% con metoprolol, $p > 0,1$). Se observó una reducción significativa en el riesgo de reinfarto (el 2,5 con placebo frente al 2,0% con metoprolol, $p = 0,002$), y de fibrilación ventricular (reducción absoluta de 6 casos por cada 1.000 tratados, $p < 0,001$). Sin embargo, se observó un aumento del riesgo de shock cardiogénico de 11 casos por cada 1.000 tratados ($p < 0,00001$).

Conclusión. En el estudio realizado, la administración precoz de metoprolol en pacientes que acudieron al hospital en las primeras 24 h de un infarto de miocardio no se asoció a un beneficio significativo en términos de reducción de mortalidad o del conjunto de eventos cardíacos mayores. La reducción significativa de la tasa de reinfartos y de episodios de fibrilación ventricular asociada al metoprolol fue compensada por un incremento en la incidencia de shock cardiogénico. Futuros estudios deberán investigar si existen subgrupos de pacientes con infarto de miocardio que podrían beneficiarse de las ventajas de los fármacos bloquea-

dores beta sin un incremento de los efectos adversos; también deberá valorarse si la administración menos temprana de los bloqueadores beta puede evitar los efectos indeseables observados en este ensayo.

Inhibidores de la metaloproteinasa en el infarto (estudio PREMIER: PREvention of MI Early Remodeling)

Presentado por el Dr. Douglas Weaver, Detroit, Estados Unidos.

Antecedentes. El remodelado ventricular que sucede a un infarto de miocardio se acompaña de un aumento en el volumen de la cavidad que se asocia al desarrollo de insuficiencia cardíaca, arritmias graves y mortalidad aumentada. Las metaloproteinasas (MP) desempeñan un papel fundamental en el remodelado, y los inhibidores de las MP han demostrado reducir este proceso en estudios realizados en animales. Este estudio piloto se diseñó con la intención de evaluar si el inhibidor de la metaloproteinasa PG-116800 podría reducir el remodelado ventricular postinfarto de miocardio en clínica humana.

Método. Se aleatorizó a 250 pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST para recibir PG-116800 o placebo 48 h después de recibir tratamiento de perfusión (90% por intervención percutánea y 5% por medio de trombolíticos). Se realizó un ecocardiograma en situación basal y a los 90 días del infarto. El objetivo principal del estudio fue el cambio en el índice de volumen ventricular telediastólico a los 90 días del infarto.

Resultados. No se observó diferencia entre ambos grupos en el objetivo principal del estudio ni en los eventos clínicos observados en el seguimiento. El grado de remodelado mostró amplias variaciones interindividuales, con dilatación ventricular en un 60% de los pacientes, y reducción respecto de los volúmenes basales en un 8%. El fármaco estudiado fue bien tolerado en términos generales, y no produjo efectos secundarios osteomusculares significativos (que sí se habían descrito con otros inhibidores de las MP), aunque se asoció a artralgias ligeras y molestias gastrointestinales.

Conclusión. En el estudio realizado, la administración del inhibidor de la MP PG-116800 no redujo el grado de remodelado ventricular postinfarto de miocardio ni los eventos clínicos asociados a éste. Dados los resultados positivos de estudios experimentales realizados con anterioridad y la buena tolerancia clínica observada, sería conveniente realizar nuevos ensayos clínicos en población con mayor riesgo de eventos clínicos o utilizando dosis superiores del fármaco.

Angioplastia «primaria» tardía en el infarto agudo de miocardio (estudio BRAVE-2 [Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation trial])

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

Antecedentes. Una proporción elevada de los pacientes con infarto de miocardio se presenta a los servicios de urgencia más de 12 h tras el inicio de los síntomas. En ensayos previos, la utilización de trombolíticos en este período ha mostrado escaso o nulo beneficio, por lo que su uso está desaconsejado. Sin embargo, la utilidad de la intervención percutánea en esta situación no ha sido evaluada en ensayos aleatorizados.

Método. Se incluyó en el estudio a pacientes con infarto de miocardio (definido como un dolor torácico de más de 20 min de duración con elevación del ST u ondas Q de nueva aparición) y con un tiempo de evolución entre 12 y 48 h. El tratamiento médico incluyó clopidogrel (300-600 mg), aspirina (500 mg) y heparina (70 U/kg) y tras recibirlo, se aleatorizó a los pacientes para recibir tratamiento invasivo (coronariografía seguida o no de intervención percutánea y abciximab) o tratamiento médico convencional. Los pacientes revascularizados recibieron 75 mg/día de clopidogrel durante al menos 1 mes y 200-325 mg/día de aspirina de forma indefinida. El objetivo principal del estudio fue el tamaño del infarto determinado por métodos isotópicos (SPECT con sestamibi) realizado 5-10 días tras la aleatorización. El objetivo secundario estaba compuesto por mortalidad de cualquier causa, reinfarto o ictus cerebral a los 30 días de seguimiento.

Resultados. Se aleatorizó a 365 pacientes con fracción de eyección basal media del 50%, y la arteria relacionada con el infarto era la descendente anterior en un 38% de los casos. En el brazo de tratamiento invasivo, la arteria causante presentaba oclusión completa en un 57% de los casos en que se hizo coronariografía. Tras el procedimiento, que se realizó 1,5 h tras la aleatorización, un 87% de los pacientes tenía flujo coronario normal (TIMI 3); en el 87% de los casos se implantó un *stent*. El objetivo primario (tamaño del infarto, expresado como porcentaje del ventrículo izquierdo) fue significativamente menor en el brazo invasivo (el 8 frente al 13% en el brazo de tratamiento médico, $p < 0,0002$). Las tasas de muerte y/o reinfarto no fueron diferentes en ambos grupos, y el objetivo secundario compuesto a 30 días tampoco mostró diferencias. Se realizó intervención percutánea en un 33% de los pacientes asignados a tratamiento conservador, en general por presentar isquemia recurrente, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca grave o complicaciones mecánicas.

Conclusión. La revascularización percutánea precoz en pacientes que acuden al hospital después de 12 h del inicio del infarto es capaz de reducir el tamaño del infarto. Esta mejoría no se tradujo en una reducción significativa de eventos cardiovasculares a corto plazo, pero en cualquier caso, los resultados de este trabajo sugieren que la estrategia invasiva es una alternativa válida para el tratamiento de pacientes que llegan a urgencias tardíamente tras un infarto de miocardio.

INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO

Stent liberador de paclitaxel frente a *stent* liberador de sirolimus en la prevención de la reestenosis en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria (estudio ISAR-DIABETES: paclitaxel-eluting *stent* versus sirolimus-eluting *stent* for the prevention of restenosis in diabetic patients with coronary artery disease)

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

Antecedentes. Los pacientes diabéticos tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, y lo que es más, tras una angioplastia, presentan mayor riesgo de reestenosis y eventos trombóticos que los no diabéticos. Tanto el *stent* liberador de sirolimus (Cypher) como el *stent* de paclitaxel (Taxus) se han mostrado efectivos en la reducción de la reestenosis, pero se desconoce si hay diferencias entre ellos cuando se utilizan en una población de alto riesgo como es la de los pacientes con diabetes.

Método. El ISAR-DIABETES se diseñó como estudio de «no inferioridad», con la hipótesis de que el *stent* Taxus podía ser al menos tan efectivo como el Cypher en la prevención de la reestenosis en pacientes diabéticos. Se incluyó en el estudio a pacientes diabéticos con angina y/o ergometría positiva con lesiones superiores al 50% en una arteria coronaria nativa. El criterio de no inferioridad preestablecido implicaba que el margen de diferencia en la pérdida luminal tardía entre los 2 grupos debía ser inferior a 0,16 mm. Como objetivos secundarios se eligieron la reestenosis angiográfica a los 6 meses, la reestenosis binaria (sí/no) y la necesidad de nueva revascularización de la lesión inicialmente dilatada.

Resultados. Se aleatorizó a 250 pacientes para recibir *stents* Taxus o Cypher. Las características clínicas y angiográficas de los pacientes fueron similares; una mayoría de pacientes (el 71% en el grupo Taxus frente al 63% en el grupo Cypher) no requería tratamiento insulínico para control de su diabetes.

A los 9 meses de seguimiento no hubo diferencias en la incidencia de muerte (el 4,8% en el grupo Taxus frente al 3,2% con el *stent* Cypher, $p = \text{NS}$) o infarto de miocardio (el 2,4 frente al 4,0%, respectivamente, $p =$

NS). Sin embargo, el objetivo principal del estudio, la pérdida luminal tardía, fue mayor con el *stent* Taxus, tanto si se considera todo el segmento tratado (0,67 mm en el grupo Taxus frente a 0,43 mm en el Cypher, $p = 0,002$) como la zona cubierta por el *stent* (0,45 mm frente a 0,19 mm, respectivamente, $p = 0,001$). La tasa de reestenosis angiográfica fue significativamente mayor en el brazo de *stent* Taxus (el 16,5 frente al 6,9% en el grupo Cypher, $p = 0,03$), pero no hubo diferencias en cuanto a la necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada (el 12 frente al 6,4%, $p = 0,13$).

Conclusión. En comparación con estudios previos de utilización de *stents* no liberadores de fármacos en pacientes diabéticos, los *stents* evaluados en este trabajo proporcionaron una reducción en el riesgo de reestenosis. El *stent* recubierto de sirolimus (Cypher) fue más efectivo que el *stent* recubierto de taxol (Taxus) en la prevención de la reestenosis en pacientes diabéticos.

Stent liberador de paclitaxel frente a *stent* liberador de sirolimus en lesiones no seleccionadas (estudio SIRTAX: sirolimus-eluting stent compared with paclitaxel-eluting stent for coronary revascularization)

Presentado por el Dr. Stephan Windecker, Berna, Suiza.

Antecedentes. Se desconoce si existen diferencias en la eficacia clínica de los *stents* liberadores de sirolimus (Cypher) y taxol (Taxus) en el tratamiento de lesiones coronarias no seleccionadas por el síndrome clínico de presentación ni por características anatómicas como la localización, la complejidad o la longitud de éstas. Por este motivo, y con el objetivo de conocer si el *stent* liberador de sirolimus conseguía una reducción en la incidencia de eventos cardíacos mayores en comparación con el *stent* liberador de taxol, se diseñó el estudio SIRTAX.

Método. Se aleatorizó a 1.012 pacientes con enfermedad coronaria susceptible de tratamiento con *stents* para ser tratados con implantación de uno de los 2 tipos de *stent* liberador de fármacos. No hubo limitaciones en la inclusión de pacientes por la localización, el número, la complejidad o la longitud de las lesiones. Se preestableció que un subgrupo de 600 pacientes tendría seguimiento angiográfico a los 8 meses. El objetivo principal del estudio fue la incidencia de eventos cardíacos mayores, que incluyeron la muerte de origen cardíaco, el infarto de miocardio o la revascularización de la lesión tratada. El estudio se llevó a cabo en una sola institución sin soporte económico externo. Los pacientes recibieron heparina no fraccionada durante el procedimiento y doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante el seguimiento.

Resultados. Se trató un total de 1.401 lesiones en 1.012 pacientes, con un promedio de 1,2 *stents* por lesión tratada. Las características clínicas y angiográficas

de los pacientes y las lesiones tratadas fueron similares en los 2 grupos. En total, el 49% de los pacientes presentaba angina estable, y el 51% restante acudió por un síndrome coronario agudo. Un 22% de los pacientes fue tratado en el seno de un infarto con elevación del ST. El procedimiento percutáneo tuvo éxito en un 99% de los casos. La incidencia de eventos cardíacos mayores integrantes del objetivo principal del estudio fue menor en el grupo de *stent* liberador de sirolimus que en el grupo de taxol (el 6,2 frente al 10,8%; RR 1,8; IC del 95%, 1,16-2,8; $p = 0,009$). La incidencia de los componentes individuales del objetivo principal a los 9 meses se desglosa a continuación: muerte cardíaca (el 1% con Cypher frente al 2,2% con Taxus, $p = \text{NS}$), infarto de miocardio (el 2,8 frente al 3,5%, $p = 0,148$), y revascularización de la lesión tratada (el 4,8 frente al 8,3%; RR 1,77; $p = 0,025$). El objetivo secundario de fracaso en la revascularización de la arteria inicialmente tratada ocurrió en el 7,0% de los pacientes del grupo de *stent* liberador de sirolimus frente al 11,6% en el alternativo, $p = 0,012$. No hubo diferencias en la incidencia de trombosis del *stent* (el 2,0% con Cypher frente al 1,6% con Taxus). En el análisis de subgrupos, el beneficio del tratamiento con el *stent* liberador de sirolimus fue especialmente acusado en el grupo de diabéticos (RR, 3,27; $p = 0,013$) frente a los no diabéticos (RR, 1,51; $p = 0,11$). En el seguimiento angiográfico del subgrupo preestablecido, la pérdida luminal tardía fue menor en el grupo de Cypher que en el de Taxus, tanto si se consideraba la lesión en su conjunto (0,19 frente a 0,32; $p = 0,001$) como si sólo se medía el segmento cubierto por el *stent* (0,13 frente a 0,25; $p < 0,001$). De igual forma, la reestenosis según la definición binaria era menor en el grupo de *stent* liberador de sirolimus (el 6,7 frente al 11,9% para la lesión completa; $p = 0,02$, y el 3,2 frente al 7,6% en la zona cubierta por el *stent*; $p = 0,013$).

Conclusión. En este estudio que incluyó a pacientes y lesiones coronarias no seleccionadas, el *stent* liberador de sirolimus se asoció a un menor número de eventos cardíacos mayores a los 9 meses. La mayor parte de esta diferencia se debe a una menor tasa de revascularización de la lesión tratada; también hubo una tendencia a menor incidencia de infartos.

Stent liberador de paclitaxel frente a *stent* liberador de sirolimus en lesiones no seleccionadas (estudio REALITY: prospective, randomized, multicentre head-to-head comparison of cypher and taxus stent systems)

Presentado por la Dra. Marie-Claude Morice, Massy, Francia.

Antecedentes. El objetivo de este estudio fue realizar una comparación entre el *stent* liberador de siroli-

mus y el *stent* liberador de taxol como tratamiento de lesiones coronarias *de novo* no seleccionadas.

Método. Se aleatorizó a 1.353 pacientes con lesiones coronarias *de novo* para ser tratados mediante la implantación de uno de los 2 tipos de *stent* liberador de fármacos. Se aceptó la implantación de *stent* directo, así como el tratamiento de lesiones ostiales o en bifurcación. A los 8 meses de seguimiento, se realizó una angiografía de control en todos los pacientes.

Resultados. Se trató un total de 1.911 lesiones en 1.353 pacientes, con un promedio de 1,94 *stents* por paciente. Las características clínicas y angiográficas de los pacientes y las lesiones tratadas fueron similares en los 2 grupos, con un porcentaje global de diabéticos del 28%. Las lesiones tratadas fueron relativamente complejas, con un 86,4% de lesiones tipo BII o C, el 27,6% de ellas con longitud superior a 20 mm, y el 5,2% de lesiones en bifurcación. El procedimiento inicial fue exitoso en el 95% de los casos en ambos grupos. En el seguimiento angiográfico a los 8 meses, el *stent* liberador de sirolimus presentaba un mayor diámetro luminal mínimo (2,0 mm frente a 1,85 mm), menor pérdida luminal tardía (0,09 frente a 0,31 mm) y menor estenosis porcentual (el 23,1 frente al 26,7%), con $p < 0,0001$ para todas las comparaciones. Sin embargo, el objetivo primario, que era la reestenosis según la definición binaria, no difirió entre ambos grupos (el 9,6 con el *stent* liberador de sirolimus y el 11,1% con el de paclitaxel; $p = 0,32$). A los 8 meses de seguimiento, la incidencia de eventos cardíacos mayores no fue diferente en ambos grupos (el 9,2% en el grupo de *stent* liberador de sirolimus frente al 10,6% en el grupo de paclitaxel; $p = 0,41$). La incidencia de los componentes individuales del objetivo principal fue la siguiente: muerte cardíaca (el 1,8 con Cypher frente al 1,2% con Taxus; $p = 0,50$), infarto de miocardio (el 4,8 frente al 5,5%; $p = 0,62$), y revascularización de la lesión tratada (el 5,0 frente al 5,4%; $p = 0,81$). La incidencia de trombosis del *stent* a los 30 días fue mayor en el grupo de paclitaxel (el 1,8 con Taxus frente al 0,4% con Cypher; $p = 0,0196$ en el análisis según el *stent* utilizado, y el 1,6 con Taxus frente al 0,6% con Cypher; $p = 0,0723$ en el análisis por intención de tratamiento).

Conclusión. En los pacientes con lesiones coronarias *de novo*, el *stent* liberador de sirolimus no se asoció a una menor incidencia de reestenosis binaria a los 8 meses cuando se comparó con el *stent* liberador de paclitaxel.

Stent liberador de sirolimus en la enfermedad multivaso susceptible de revascularización quirúrgica (estudio ARTS II: Arterial Revascularization Therapies Study part II. Sirolimus-eluting stents versus PCI and CABG at 1 year)

Presentado por el Dr. Patrick Serruys, Rotterdam, Países Bajos.

Antecedentes. El objetivo de este estudio fue realizar una comparación entre los resultados del *stent* liberador de sirolimus en pacientes con enfermedad coronaria multivaso y los resultados de las 2 técnicas evaluadas en el estudio ARTS I realizado anteriormente (cirugía de revascularización coronaria en 605 pacientes y angioplastia coronaria con *stents* no recubiertos de fármacos en 600 pacientes).

Método. Se trata de un registro de los resultados de un grupo único de pacientes tratados con *stents* liberadores de sirolimus. El objetivo principal del estudio estaba compuesto por: muerte por cualquier causa, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y cualquier tipo de reintervención para revascularización coronaria. Los pacientes debían presentar datos de isquemia miocárdica y lesiones en al menos 2 vasos principales, incluida la arteria descendente anterior, para su inclusión. Para un mejor emparejamiento con la población tratada en el estudio ARTS I, se estratificó la inclusión de pacientes de forma que la media de vasos afectados fuera de 2,7.

Resultados. Los 607 pacientes incluidos en este registro presentaron mayor prevalencia de diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia que los del estudio ARTS I, aunque había una menor proporción de fumadores. El número de lesiones por paciente fue superior en este registro (3,6 frente a 2,8 en ambos brazos del estudio ARTS I), y el promedio de *stents* empleados en cada paciente fue $3,7 \pm 1,5$ frente a $2,8 \pm 1,3$ en el brazo de intervencionismo del estudio ARTS I. Los pacientes del ARTS II tenían lesiones más complejas, pero la duración del procedimiento y la estancia hospitalaria fueron inferiores que las de los 2 brazos del estudio ARTS I.

Las tasas de oclusión subaguda de los *stents* a los 30 días fueron inferiores en el ARTS II respecto del brazo de intervencionismo del ARTS I (el 0,8 frente al 2,8%; $p = 0,009$). Las tasas de muerte, ictus e infarto de miocardio a los 30 días fueron muy bajas en el registro ARTS II, e incluyendo la incidencia de nueva revascularización, la tasa de eventos mayores a los 30 días era del 3,1%.

Al año de seguimiento, sólo hubo un caso adicional de oclusión tardía del *stent*, lo que supone una incidencia total el 1,1%. Además, la tasa de muerte/ictus/infarto de miocardio al año de seguimiento fue significativamente inferior que en ambos brazos del ARTS I ($p < 0,001$ para la comparación con el grupo quirúrgico). Cuando se desglosó por los componentes individuales del objetivo compuesto, la ventaja fue siempre favorable para los pacientes del registro ARTS II en comparación con el grupo de intervencionismo del registro ARTS I. En la comparación entre los resultados a 1 año del grupo quirúrgico del ARTS I y los pacientes del registro ARTS II, no existieron diferencias significativas en el objetivo principal compuesto (el 11,6 con revascularización quirúrgica frente al 10,4% en el ARTS II;

$p = 0,46$); ello se debe al mayor número de revascularizaciones en el ARTS II (el 8,5 frente al 4,1%; $p = 0,003$); el resto de los eventos (muerte/ictus/infarto de miocardio) tuvieron menor incidencia en los pacientes del ARTS II que en los quirúrgicos del ARTS I.

Conclusión. La utilización de *stents* recubiertos de sirolimus para la revascularización de pacientes con enfermedad multivaso supuso claras ventajas respecto de la utilización de *stents* convencionales en cuanto a la incidencia de eventos clínicos a corto y largo plazo. Los resultados reflejados en este registro con los *stents* liberadores de fármacos no son inferiores a los obtenidos con la revascularización quirúrgica en el estudio ARTS I, en un grupo de pacientes con características basales más favorables.

Stent liberador de paclitaxel en lesiones complejas (estudio TAXUS-V De Novo: Clinical and Angiographic results of the taxus stent in complex lesions)

Presentado por el Dr. Gregg Stone, New York, Estados Unidos.

Antecedentes. Como parte de la serie de estudios clínicos TAXUS, que evalúan la seguridad y eficacia del *stent* liberador de paclitaxel, este estudio valoró los resultados del citado *stent* frente a los del *stent* convencional en el tratamiento de lesiones complejas *de novo*, definidas por una longitud de 10 a 46 mm en vasos de 2,25 a 4,0 mm de diámetro.

Método. En este estudio doble ciego, se aleatorizó a 1.172 pacientes con lesiones coronarias complejas *de novo* para ser tratados con *stent* Taxus o convencional. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de revascularización del vaso tratado a los 9 meses de seguimiento. Se preespecificó un análisis de subgrupos según el tamaño del *stent*, y en los pacientes con *stents* superpuestos. El análisis se realizó por intención de tratar.

Resultados. La complejidad de las lesiones se refleja por su longitud media (17 ± 9 mm), el pequeño diámetro del vaso (2,69 mm), más de un 75% de lesiones B2-C, y un 30% de pacientes con diabetes. No hubo diferencias en las características basales de pacientes y lesiones en ambos grupos. A los 30 días no hubo diferencias significativas en cuanto a eventos cardíacos mayores en ambos grupos; sin embargo, a los 9 meses, las tasas de revascularización del vaso tratado (el 12,1 frente al 17,3%; $p = 0,018$) y de eventos cardíacos mayores (el 15,0 frente al 21,2%; $p = 0,008$) fueron significativamente menores en el brazo de *stent* Taxus. La trombosis del *stent* ocurrió en 4 pacientes de cada subgrupo del estudio (0,7%). La pérdida luminal tardía intra-*stent* ($0,49 \pm 0,61$ mm frente a $0,9 \pm 0,62$ mm; $p < 0,0001$) y la tasa de reestenosis binaria (el 18,9 frente al 33,9%; $p = 0,0001$) fueron significativamente meno-

res en el grupo de Taxus. En el análisis de subgrupos, las diferencias a favor del grupo tratado con *stents* Taxus fueron especialmente marcadas en los pacientes tratados con múltiples *stents*.

Conclusión. En pacientes con lesiones muy complejas, el *stent* Taxus proporcionó mejores resultados clínicos y angiográficos que los *stents* convencionales en el estudio general y en los diversos subgrupos analizados. Los resultados obtenidos por el *stent* taxus son inferiores a los obtenidos previamente en estudios que incluyeron regiones menos complejas.

Comparación de 2 dosis de carga de clopidogrel antes del intervencionismo (estudio ARMYDA-2: Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty study)

Presentado por el Dr. Germano Di Sciascio, Roma, Italia.

Antecedentes. La inhibición agresiva de la función plaquetaria es crucial para reducir el daño miocárdico y la incidencia de complicaciones cardíacas precoces tras la intervención coronaria. Aunque los datos de estudios observacionales sugieren que el pretratamiento con una elevada dosis de carga de clopidogrel puede ser más efectivo que el uso de dosis convencionales, esta hipótesis no ha sido evaluada en un estudio aleatorizado.

Método. Se aleatorizó a 255 pacientes en situación previa a una intervención coronaria percutánea electiva para recibir una dosis de carga de 600 mg o 300 mg de clopidogrel, administrada 4 a 8 h antes del procedimiento. Se determinaron las concentraciones de creatinina MB, troponina I y mioglobina antes del procedimiento y a las 8 y 24 h posteriores. El objetivo primario fue la incidencia de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso tratado a los 30 días del procedimiento.

Resultados. El objetivo primario sucedió en el 4% de los pacientes tratados con carga de 600 mg de clopidogrel, frente al 12% en el grupo de dosis de carga convencional ($p = 0,041$), y la ventaja fue debida únicamente a la diferencia en los infartos periprocedimiento. Los valores máximos de los marcadores de necrosis miocárdica fueron significativamente inferiores en el grupo de alta dosis de carga ($p \leq 0,038$). Los eventos adversos fueron similares en los 2 brazos del estudio. El análisis multivariante mostró que la dosis de carga de 600 mg se asoció a una reducción del 50% en la incidencia de infarto de miocardio (RR = 0,48; IC del 95%, 0,15-0,97; $p = 0,044$). Se observó un beneficio adicional en los pacientes aleatorizados a 600 mg de clopidogrel que recibían tratamiento con estatinas, que alcanzó una reducción del riesgo del 80%.

Conclusión. El tratamiento de carga con 600 mg de clopidogrel administrado 4-8 h antes de la intervención percutánea es un método seguro que, en comparación con la dosis convencional de 300 mg, reduce de forma significativa la incidencia de infarto de miocardio asociado al procedimiento. Estos resultados podrían modificar las pautas rutinarias de tratamiento antiagregante antes de la intervención coronaria percutánea.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca (estudio CARE-HF [Cardiac Resynchronization Heart Failure study])

Presentado por el Dr. John G. Cleland, Kingston, Reino Unido.

Antecedentes. La resincronización cardíaca reduce los síntomas y mejora la función ventricular izquierda en muchos pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y disincronía cardíaca. En este estudio evaluamos los efectos de la resincronización cardíaca en la morbilidad y la mortalidad.

Método. Se aleatorizó para recibir tratamiento médico sólo o acompañado de resincronización cardíaca a pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica ventricular izquierda y disincronía cardíaca que presentaban clase funcional III o IV de la New York Heart Association, en tratamiento médico estándar. El objetivo primario fue el período hasta la muerte por cualquier causa u hospitalización no planificada a causa de un suceso cardiovascular mayor. El objetivo secundario más importante fue la incidencia de muerte por cualquier causa.

Resultados. Se incluyó en el estudio a un total de 813 pacientes, que fueron seguidos durante una media de 29,4 meses. El objetivo primario fue alcanzado por 159 pacientes en el grupo de resincronización cardíaca, en comparación con 224 pacientes en el grupo de tratamiento médico (el 39 frente al 55%; RR 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,51-0,77; $p < 0,001$). Sucedió 82 muertes en el grupo de resincronización cardíaca y 120 en el grupo de tratamiento médico (el 20 frente al 30%; RR 0,64; IC del 95%, 0,48-0,85; $p < 0,002$). En comparación con el tratamiento médico, la resincronización cardíaca redujo el retraso mecánico interventricular, el índice de volumen telesistólico, y el área del jet de regurgitación mitral; por otro lado, aumentó la fracción de eyección ventricular izquierda y mejoró los síntomas de insuficiencia cardíaca y la calidad de vida ($p < 0,01$ para todos los casos).

Conclusiones. En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y datos de disincronía, la resincronización car-

díaca mejora los síntomas y la calidad de vida, y reduce las complicaciones y el riesgo de muerte. Estos beneficios son aditivos a los proporcionados por el tratamiento farmacológico estándar. La implantación de dispositivos de resincronización cardíaca debe considerarse de forma rutinaria en el tratamiento de estos pacientes.

Tezosentán en la insuficiencia cardíaca aguda (estudio VERITAS: Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Studies)

Presentado por el Dr. John Teerlink, San Francisco, California, y el Dr. John Mc Murray, Glasgow, Reino Unido.

Antecedentes. Ensayos anteriores no han podido demostrar que la administración de tezosentán, un inhibidor del receptor 1 de endotelina, en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda se acompañase de mejoría clínica o hemodinámica significativa. El objetivo de este trabajo fue evaluar de forma definitiva el papel del tezosentán en el tratamiento de estos pacientes.

Método. El programa VERITAS consta de 2 ensayos aleatorizados iguales. Se presentan los datos acumulados de ambos. Se aleatorizó a 1.435 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda para recibir placebo ($n = 708$) o tezosentán ($n = 727$), con dosis de carga inicial de 2,5 mg en 30 min seguida de perfusión a 1 mg/h durante 24-72 h. La aleatorización se estratificó teniendo en cuenta la presencia o no de catéter de arteria pulmonar en los pacientes.

Resultados. Las características basales de los pacientes eran similares en ambos grupos, con fracción de eyección media del 29%, y un 68% de pacientes con etiología isquémica para su cardiopatía. El 99% recibía diuréticos del asa por vía intravenosa, el 62% recibía antagonistas de la angiotensina y el 42%, bloqueadores beta. El ensayo fue detenido por el Comité de Seguridad de éste cuando se había reclutado al 75% de los pacientes esperados, debido a la ausencia de efectos beneficiosos. No hubo diferencia en cuanto al grado de disnea a las 24 h de tratamiento, ni tampoco en el objetivo combinado de muerte y deterioro de la insuficiencia cardíaca a los 7 días (el 26,4% con placebo y el 26,3% con tezosentán; $p = 0,95$). Tampoco hubo diferencias en este objetivo a los 30 días (el 33,2% con placebo y el 31,9% con tezosentán, $p = 0,61$). Se observaron eventos adversos mayores en el 42,4% de los pacientes tratados con placebo y el 20,4% en el brazo de tezosentán, $p = 0,95$). Los parámetros hemodinámicos mejoraron en el grupo de tezosentán, con un descenso de la presión arterial sistólica de 6 mmHg respecto del grupo placebo, y cierta mejoría en el índice cardíaco a las 72 h. No hubo diferencias en la supervivencia de ambos grupos a los 6 meses.

Conclusión. En la población estudiada de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, el tratamiento con tezosentán no proporcionó mejoría en la disnea a las 24 h, ni en el objetivo combinado de muerte y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca a los 7 días; por ello, aunque no se observó un aumento de los eventos adversos, ante la futilidad del tratamiento, se decidió detener el estudio de forma prematura. La ausencia de mejoría clínica ocurrió a pesar de mejorías significativas en parámetros hemodinámicos como la presión arterial sistólica y el índice cardíaco.

Monitorización continua de las presiones de arteria pulmonar en el manejo de la insuficiencia cardíaca (estudio COMPASS-HF: Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Symptoms and Signs of Heart Failure)

Presentado por el Dr. Robert Bourge, Birmingham, Estados Unidos.

Antecedentes. El sistema Chronicle es un dispositivo implantable para monitorización hemodinámica continua que consta de un monitor del tamaño de un marcapasos y un cable con transductor de presión situado en el tracto de salida de VD, de forma que puede registrar y almacenar la información hemodinámica de modo permanente, y transmitirla de forma intermitente a una red informática para revisión por los médicos responsables. La implantación del sistema es similar a la de un marcapasos. El estudio COMPASS-HF se diseñó para evaluar el posible beneficio del sistema en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Método. Se aleatorizó a 274 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase III-IV de la New York Heart Association. Todos ellos recibieron el dispositivo, para recibir tratamiento guiado de forma convencional o basada en los datos aportados por el Chronicle. Los médicos tenían acceso completo a los datos del sistema en el primer grupo de pacientes, pero no podían consultar los datos del grupo control. El objetivo primario del estudio era una combinación de eventos cardíacos mayores causantes de ingreso hospitalario o visitas a urgencias a los 6 meses de seguimiento.

Resultados. En el grupo de pacientes con manejo clínico dirigido según la información del dispositivo se observó una reducción del 22% en el RR de eventos cardíacos mayores ($p = 0,27$), del 21% en el riesgo de hospitalización, del 33% en la proporción de pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ($p = 0,03$). En el subgrupo de pacientes en clase funcional III, que era mayoritario (el 85% de la población total), la reducción del número de eventos relacionados con insuficiencia cardíaca fue del 41%, $p = 0,03$. No se

produjeron eventos adversos significativos derivados de la implantación del dispositivo.

Conclusión. El uso de un dispositivo de monitorización hemodinámica continua supuso una reducción en el número de hospitalizaciones y en los datos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada, especialmente en aquellos en clase funcional III.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Hipotensores «nuevos» frente a clásicos en el tratamiento de la hipertensión arterial (estudio ASCOT-BPLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm)

Presentado por el Dr. Björn Dahlöf, Goteborg, Suecia, y Peter S. Sever, Londres, Reino Unido.

Antecedentes. El objetivo de la rama de tratamiento hipotensor del estudio ASCOT fue evaluar si el tratamiento de la hipertensión arterial con una combinación de calcioantagonista con o sin un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), es más efectivo que el tratamiento clásico con un bloqueador beta \pm un diurético para prevenir la cardiopatía isquémica en pacientes hipertensos con valores relativamente bajos de colesterol. Además, se evaluó si el empleo de una estatina era capaz de aportar una reducción adicional de la incidencia de cardiopatía isquémica en esta población, cuando se comparaba con el efecto del placebo.

Método. Se trata de un estudio factorial 2 por 2, ciego, en el que se aleatorizó a 19.257 pacientes en 4 grupos, definidos por el tratamiento «moderno» (amlodipino con o sin perindopril) o «clásico» (atenolol con o sin bendroflumetiazida) de la hipertensión arterial, y la utilización de estatina frente a placebo. Como criterios de inclusión figuran: presión arterial mayor de 160 mmHg (sistólica) o de 100 mmHg (diastólica) sin tratamiento, o mayor de 140/90 mmHg con tratamiento; además, el valor de colesterol total debía ser inferior a 250 mg/dl, y el de triglicéridos, inferior a 400 mg/dl; ningún paciente tenía historia de cardiopatía isquémica en el momento de su inclusión en el estudio. El objetivo principal era la incidencia de muerte debida a cardiopatía isquémica o infarto agudo de miocardio no fatal. Se establecieron objetivos secundarios que incluían mortalidad total y eventos cardiovasculares mayores. El seguimiento medio fue de 5,4 años.

Resultados. La información fue presentada como preliminar, pendiente de la recogida completa de los datos, prevista para mayo del 2005. Los pacientes mantenían la medicación a que habían sido aleatorizados en un 73% en el caso del atenolol, un 67% para la tiazida, un 78% para el amlodipino y un 63%

para el perindopril. La presión arterial sistólica al final del estudio fue levemente menor en el brazo de amlodipino/perindopril (135,5 frente a 136,3 mmHg). El ensayo fue detenido prematuramente por el Comité de Seguridad debido a las diferencias en la eficacia y los eventos adversos del tratamiento en ambos brazos. Se observó una reducción no significativa en el objetivo primario del estudio en el grupo de amlodipino/perindopril (RR respecto del tratamiento «clásico», 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,78-1,03; $p = 0,12$). Sin embargo, varios efectos adversos del tratamiento, que habían sido inicialmente definidos dentro de los objetivos secundarios, tuvieron frecuencia significativamente inferior en el brazo de amlodipino/perindopril, incluida la mortalidad por cualquier causa (RR, 0,86; IC del 95%, 0,78-0,96; $p = 0,005$), eventos coronarios totales (RR, 0,86; $p = 0,0048$), complicaciones y procedimientos cardiovasculares en general (RR, 0,84; $p = 0,0001$), accidente cerebrovascular (RR, 0,77; $p = 0,0007$) y mortalidad cardiovascular (RR, 0,76; $p = 0,0017$). Además, la aparición de diabetes mellitus de nuevo diagnóstico fue menor en el grupo de amlodipino/perindopril (RR 0,68; $p = 0,0048$).

Conclusión. En la población estudiada de pacientes hipertensos con valores relativamente bajos de colesterol, la estrategia de iniciar el tratamiento con amlodipino y añadir perindopril cuando era necesario se asoció a una menor incidencia de múltiples objetivos secundarios, incluida la mortalidad total, cuando se comparaba con una estrategia basada en tratamiento inicial con atenolol, al que se añadía una tiazida cuando era necesario. Ello llevó a la detención prematura del estudio, para permitir el cambio del tratamiento antihipertensivo en los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento «clásico».

ESTUDIOS SOBRE TERAPIA CELULAR

Estudio de la Universidad de Leuven

Presentado por el Dr. Stefan Janssens, Leuven, Bélgica.

Se trata del único ensayo aleatorizado de esta serie. En él se comparó la infusión intracoronaria de células de médula ósea (CMO) autóloga frente a placebo en pacientes con infarto de miocardio con elevación acumulada del ST ≥ 6 mm y más de 2 h de evolución desde el inicio de los síntomas. En todos los pacientes se realizó angioplastia primaria con éxito y se obtuvieron CMO, y 24 h más tarde se les infundieron en el corazón por vía intracoronaria o bien CMO o placebo con método doble ciego.

A los 4 meses de seguimiento, los autores no encontraron diferencias respecto de la situación basal en cuanto a la fracción de eyección, pero sí observa-

ron diferencias significativas en cuanto a reducción del índice de masa ventricular izquierda y tamaño del infarto. El efecto beneficioso del tratamiento en los pacientes que recibieron CMO fue más acusado en los pacientes en los que la angioplastia primaria se realizó en las primeras 6 h del infarto y en los infartos de mayor tamaño. Es de destacar que la reducción del tamaño del infarto se asoció con una menor pérdida de grosor telediastólico en la pared ventricular, lo que puede tener implicaciones en la prevención del remodelado ventricular posterior. Los efectos adversos del tratamiento fueron similares en ambos grupos; 6 pacientes en el grupo de CMO presentaron taquicardias supraventriculares, frente a 5 en el grupo de placebo. Los 3 casos de taquicardia ventricular se registraron en el grupo de placebo. En conclusión, el trasplante intracoronario de CMO autólogas en el miocardio que ha sido reperfundido con intervención percutánea en las primeras 6 h de un infarto parece reducir el tamaño del infarto, pero no mejora la recuperación de la función sistólica ventricular izquierda. La técnica mostró un excelente perfil de seguridad.

Estudio del Arizona Heart Institute

Presentado por el Dr. Nabil Dib, Phoenix, Estados Unidos.

Se realizó un implante de mioblastos autólogos mediante inyección directa durante la cirugía de revascularización coronaria en 24 pacientes con disfunción ventricular importante; todos ellos tenían fracción de eyección (FEVI) menor del 40%, y en la mitad de ellos la FEVI era inferior al 30%. El seguimiento medio fue de 11 a 45 meses, y al año, los pacientes mostraron una mejoría significativa en la clase funcional de la New York Heart Association, que desapareció a los 2 años. La FEVI aumentó de forma significativa al año y los 2 años de seguimiento, y el volumen telediastólico se redujo de forma similar. La tomografía por emisión de positrones realizada en situación basal y a los 6 meses mostró un incremento de la viabilidad miocárdica. Los autores concluyen que el aislamiento y posterior inyección y expansión de mioblastos autólogos en el miocardio es un procedimiento técnicamente factible y seguro, y podría aumentar la cantidad de miocardio viable.

Estudio BioHEART-Thoraxcenter

Presentado por el Dr. Patrick Serruys, Rotterdam, Países Bajos.

En este ensayo, 15 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y antecedentes de infarto de miocardio

de 4 a 6 años de antigüedad, se inyectaron, por vía endocárdica y procedimiento percutáneo, mioblastos esqueléticos autólogos, en zonas de cicatriz miocárdica localizadas con guía fluoroscópica. De los 6 primeros pacientes incluidos en el estudio, 1 falleció y otros 2 presentaron taquicardia ventricular, lo que llevó al comité de seguridad del estudio a recomendar la inclusión de pacientes con desfibrilador automático, que inicialmente estaban excluidos en el protocolo de estudio, así como a aconsejar el implante de desfibriladores a los pacientes incluidos previamente. Tras 12 meses de seguimiento, 2 pacientes habían fallecido, ambos en las 2 primeras semanas tras el procedimiento. Del resto de los pacientes que portaban desfibriladores, 3 presentaron arritmias ventriculares que desencadenaron terapias del desfibrilador. En los pacientes supervivientes, el índice de movilidad de la pared ventricular en reposo mejoró ligeramente, alcanzando una significación estadística límite cuando se comparó con su estudio basal. No hubo mejoría en parámetros como la fracción de eyección ventricular izquierda y el volumen telesistólico tras 1 año de seguimiento.

Los autores concluyen que la inyección de mioblastos esqueléticos como procedimiento aislado es una técnica factible, y este estudio piloto mostró datos preliminares favorables sobre su potencial eficacia. La técnica debe ser evaluada en estudios aleatorizados con mayor número de pacientes y estrecha vigilancia para detectar y tratar arritmias potencialmente graves.

CIRUGÍA CARDÍACA

Estudio sobre complicaciones de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 parecoxib y valdecoxib tras la cirugía cardíaca (COX-2 inhibitors after cardiac surgery)

Presentado por el Dr. Andrew A. Whelton, Baltimore, Estados Unidos.

Antecedentes. El valdecoxib y su profármaco intravenoso, el parecoxib, se utilizan para el tratamiento del dolor postoperatorio, pero pueden conllevar riesgo si se utilizan tras la cirugía de revascularización coro-

naria. Realizamos un estudio aleatorizado para valorar la seguridad de estos fármacos tras la cirugía coronaria.

Método. En este estudio aleatorizado, doble ciego, con 10 días de tratamiento y 30 días de seguimiento, se aleatorizó a 1.671 pacientes a recibir parecoxib por vía intravenosa durante un mínimo de 3 días, seguido de valdecoxib oral hasta llegar al día 10, o bien placebo por vía intravenosa seguido de valdecoxib oral, o bien placebo durante 10 días. Todos los pacientes podían recibir libremente tratamiento con analgésicos opiáceos habituales. El objetivo primario fue la frecuencia de eventos adversos predefinidos, entre los que se incluyen eventos cardiovasculares, disfunción o insuficiencia renal, úlcera gastroduodenal o complicaciones de la curación de la herida quirúrgica.

Resultados. En comparación con el grupo que sólo recibió placebo, tanto el grupo de parecoxib más valdecoxib como el grupo de placebo y valdecoxib tuvieron una mayor proporción de pacientes que presentaron al menos un evento adverso confirmado (el 7,4% en cada uno de estos 2 grupos frente al 4% en el grupo de placebo; riesgo relativo [RR] para cada una de las comparaciones 1,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-3,2; $p = 0,02$ para ambas comparaciones con el grupo placebo). En particular, los eventos cardiovasculares (incluido el infarto de miocardio, la parada cardíaca, el ictus cerebral y la embolia pulmonar) fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron parecoxib y valdecoxib frente a los que recibieron placebo (el 2,0 frente al 0,5%; RR, 3,7; IC del 95%, 1,0-13,5; $p = 0,03$).

Conclusiones. El uso de parecoxib y valdecoxib tras la cirugía de revascularización coronaria se asoció a un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares, lo que despierta serias sospechas sobre la utilización de estos fármacos en las circunstancias referidas.

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

^aEditores asociados. ^bEditor jefe.
REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA