

## Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2005 (Dallas, Texas, Estados Unidos, 13-16 noviembre 2005)

### SUMARIO POR TEMAS

Prevención primaria y secundaria	
Estudio OmniHeart . . . . .	143
Estudio JELIS . . . . .	144
Estudio FIELD . . . . .	144
Estudio de la vareniclina . . . . .	145
Hipertensión Arterial	
Estudio CAFE . . . . .	145
Insuficiencia cardíaca	
Estudio REVIVE II . . . . .	146
Estudio SURVIVE-W . . . . .	147
Cardiopatía isquémica	
Estudio REPAIR-AMI . . . . .	147
Estudio ASTAMI . . . . .	148
Estudio ACTIVATE . . . . .	148
Estudio IDEAL . . . . .	149
Estudio PROactive . . . . .	150
Estudio MEGA . . . . .	150
Arritmias	
Estudio ACTIVE-W . . . . .	151
Cardiología intervencionista/cirugía	
Estudio EASY . . . . .	151
Estudio PREVENT IV . . . . .	152

En las sesiones científicas de la American Heart Association 2005 se seleccionaron algunos estudios clínicos para ser presentados en sesiones especiales. Estos estudios se eligieron por considerarse especialmente trascendentes y sus resultados fueron comunicados de forma oral. Los resúmenes de las comunicaciones han sido publicados en formato electrónico. A continuación se describen brevemente los objetivos, los métodos y los resultados de estos estudios sobre la base de lo allí presentado. Puesto que los resultados de la mayor parte de estos estudios todavía no han sido publicados en forma de artículo original, la información que se ofrece en este artículo debe ser interpretada como preliminar.

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

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

### PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

#### Efectos de la ingesta de proteínas, grasa monoinsaturada e hidratos de carbono en la presión arterial y los lípidos plasmáticos: el estudio OmniHeart

Presentado por Lawrence J. Appel, John Hopkins Medical Institute University, Baltimore, Estados Unidos

La reducción de la ingesta de grasa saturada es una recomendación bien establecida para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, todavía no se ha aclarado qué tipo de nutriente debe utilizarse para sustituir la grasa saturada.

El objetivo del estudio OmniHeart fue comparar el efecto de 3 dietas saludables sobre la presión arterial y el perfil lipídico. Las 3 dietas conllevaban una reducción de la ingesta de grasa saturada. El estudio fue diseñado como un ensayo clínico de alimentación, aleatorizado y cruzado en 3 períodos, llevado a cabo de abril de 2003 a junio de 2005 en las ciudades norteamericanas de Boston y Baltimore. Se incluyó a 164 sujetos adultos con hipertensión en estadio 1 o prehipertensión. Cada período de dieta se mantuvo durante 6 semanas y el peso corporal se mantuvo constante. Las dietas utilizadas fueron: *a*) una dieta rica en hidratos de carbono; *b*) una dieta rica en proteínas (la mitad de las cuales procedían de vegetales), y *c*) una dieta rica en grasas insaturadas, predominantemente monoinsaturadas.

Las cifras de presión arterial y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el riesgo coronario estimado fueron inferiores con cualquiera de las 3 dietas con respecto a los basales. En comparación con la dieta de hidratos de carbono, la dieta proteínica redujo aún más la presión arterial (diferencia de 1,4 mmHg;  $p = 0,002$ , y 3,5 mmHg;  $p = 0,006$ , en los pacientes normotensos e hipertensos, respectivamente) y las cifras de cLDL (diferencia de 3,3 mg/dl;  $p = 0,01$ ), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (1,3 mg/dl;  $p = 0,02$ ) y triglicéridos (15,7 mg/dl;  $p < 0,001$ ). También en comparación con la dieta de hidratos de carbono, la dieta con grasa insaturada disminuyó más la presión arterial (1,3 mmHg;  $p =$

0,005, y 2,9 mmHg, en los pacientes normotensos e hipertensos, respectivamente), no tuvo ningún efecto sobre el cLDL, aumentó el cLDL en 1,1 mg/dl ( $p = 0,03$ ) y disminuyó los triglicéridos en 9,6 mg/dl ( $p = 0,02$ ). En comparación con la dieta con hidratos de carbono, ambas dietas disminuyeron el riesgo coronario estimado a 10 años de una forma similar.

En conclusión, a la hora de establecer una dieta saludable, la sustitución de los hidratos de carbono por una mayor ingesta proteínica o de grasas monoinsaturadas puede ser más efectiva para reducir la presión arterial, mejorar el perfil lipídico y disminuir el riesgo cardiovascular.

Los resultados definitivos de este estudio han sido ya publicados de forma completa<sup>1</sup>.

### **Efectos del ácido eicosapentaenoico (EPA) en la incidencia de eventos cardiovasculares graves en pacientes hipercolesterolémicos: el estudio JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study)**

*Presentado por Mitsuhiro Yokoyama, Kobe University Graduate School, Kobe, Japón*

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que un aumento de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados n-3 (muy ricos en el pescado) puede tener un efecto protector en términos de mortalidad y morbilidad por enfermedad coronaria. El estudio JELIS es el primer ensayo clínico a gran escala, prospectivo, aleatorizado, abierto, pero con evaluación ciega de los eventos, que incluyó un estrato de prevención primaria ( $n = 14.981$ ) y otro de prevención secundaria ( $n = 3.664$ ). El estudio se diseñó sobre la hipótesis de que el tratamiento con EPA altamente purificados ( $> 98\%$ ) en dosis de 1.800 mg/diarios, asociado al tratamiento con estatinas, sería más efectivo que el tratamiento aislado con estatinas para prevenir la tasa de eventos coronarios en pacientes hipercolesterolémicos. El objetivo primario fue el compuesto por la incidencia de muerte súbita, infarto agudo de miocardio fatal o no fatal, y angina inestable que requiriese hospitalización por eventos isquémicos o revascularización por cualquier técnica. Los datos relativos al diseño, la base y las características basales de la población incluida en este estudio han sido previamente publicados<sup>2</sup>.

Tras un seguimiento medio de  $4,6 \pm 1,1$  años, la incidencia en el objetivo primario fue significativamente menor en el grupo de EPA más estatina que en el grupo de estatina aislada (el 2,8 frente al 3,5%; *hazard ratio* [HR] = 0,810; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,689-0,954;  $p = 0,0113$ ). Las reducciones en el cLDL a los 5 años fueron del 26% en ambos grupos. Los valores de cHDL mostraron un ascenso del 5% en el grupo con EPA y estatinas, frente a un 3% en el grupo que recibía una estatina aislada. Los beneficios del trata-

miento con EPA fueron máximos en el estrato de prevención secundaria (el 8,7 frente a 10,7% de eventos entre los grupos; HR = 0,81; IC del 95%, 0,657-0,998;  $p = 0,0476$ ), si bien se observó un efecto en la misma dirección, aunque no significativo, en el estrato de prevención primaria (el 1,4 frente al 1,7%; HR = 0,820; IC del 95%, 0,632-1,062;  $p = 0,13$ ).

En conclusión, la asociación de EPA al tratamiento con estatinas proporciona beneficio adicional en la prevención de eventos coronarios mayores, mediado por un mecanismo independiente de las cifras plasmáticas de colesterol.

### **Efectos del fenofibrato en la tasa de eventos coronarios mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: el estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study)**

*Presentado por Anthony C. Keech, Universidad de Sydney, Australia*

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, en parte debido a la dislipemia asociada, y ésta puede ser objetivo del tratamiento con fibratos. Sobre esta hipótesis se diseñó el estudio FIELD para estudiar el efecto del fenofibrato en la tasa de eventos cardiovasculares en esta población. Se trata de un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado y controlado con placebo en el que se incluyó a 9.795 pacientes entre 50 y 70 años con diabetes tipo 2 y tratamiento previo con estatinas.

Tras una fase de introducción del tratamiento y placebo, los pacientes (2.131 con enfermedad coronaria previa y 7.664 sin ella) con una cifra de colesterol total de  $3,0-6,5$  mmol/l y una relación de colesterol total/cHDL de  $\geq 4$  o una concentración plasmática de triglicéridos  $> 1,0-5,0$  mmol/l fueron aleatorizados a recibir fenofibrato micronizado 200 mg diarios ( $n = 4.895$ ) o placebo ( $n = 4.900$ ). El objetivo primario fue la combinación de muerte debida a enfermedad coronaria o infarto agudo no fatal; el objetivo analizado en los subgrupos preespecificados fue la incidencia de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y necesidad de revascularización coronaria o carotídea). Se realizó el análisis por intención de tratar y el estudio fue registrado de forma prospectiva.

Se obtuvieron datos acerca del estado vital en el seguimiento de todos los pacientes excepto de 22. La tasa de abandono del tratamiento durante los 5 años de seguimiento fue similar en los 2 grupos (el 10% en el grupo placebo frente al 11% en el que recibía fenofibrato) y la utilización de otros fármacos hipolipemiantes fue mayor en el grupo tratado con placebo (17%) que en el grupo con fenofibrato (8%;  $p < 0,0001$ ).

La incidencia de eventos coronarios fue del 5,9% en los pacientes que recibieron placebo frente al 5,2%

en los que recibieron fenofibrato (reducción relativa del 11%; HR = 0,89, IC del 95%, 0,75-1,05; p = 0,16). Este hallazgo se corresponde con una reducción significativa del 24% en la tasa de infartos no fatales (HR = 0,76; IC del 95%, 0,62-0,94; p = 0,01) y con un aumento no significativo de la mortalidad por enfermedad coronaria (HR = 1,19; IC del 95%, 0,90-1,57; p = 0,22). La tasa total de eventos cardiovasculares se redujo significativamente del 13,9 al 12,5% (HR = 0,89; IC del 95%, 0,80-0,99; p = 0,035). Esto incluyó una reducción del 21% en la necesidad de revascularización coronaria (HR = 0,79; IC del 95%, 0,68-0,93; p = 0,003). La mortalidad total fue del 6,6% en el grupo placebo frente al 7,3% en el grupo de fenofibrato (p = 0,18). Además, el fenofibrato se asoció con una menor progresión de la albuminuria (p = 0,0002) y una menor incidencia de retinopatía que necesitase tratamiento con láser (el 5,2 frente al 3,6%; p = 0,0003). Se observó una incidencia ligeramente mayor de pancreatitis (el 0,5 frente al 0,8%; p = 0,03) y de embolia pulmonar (el 0,7 frente al 1,1%, p = 0,022) en el grupo tratado con fenofibrato, pero sin diferencias en otros efectos adversos.

En conclusión, el fenofibrato no redujo de manera significativa el riesgo de eventos primarios. Sí redujo la tasa total de eventos cardiovasculares, especialmente por una menor incidencia de infartos de miocardio no fatales y de procedimientos de revascularización. La mayor utilización de estatinas en el grupo que recibió placebo puede haber enmascarado un potencial beneficio mayor asociado con el fenofibrato.

Los resultados definitivos de este estudio han sido ya publicados en formato de artículo completo<sup>3</sup>.

### **Seguridad y eficacia de un agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ para la deshabituación del tabaco. Resultados de la vareniclina**

*Presentado por Serena Tonstad, Ullevaal University Hospital, Oslo, Noruega*

El tabaquismo es la principal causa prevenible de enfermedad y muerte prematura en Estados Unidos y causa la pérdida de más de 140.000 vidas al año por mortalidad cardiovascular. La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$  y potencialmente puede evitar la dependencia de la nicotina y minimizar los síntomas de la deshabituación. De esta forma, este fármaco podría disminuir los efectos de refuerzo positivo de la nicotina. En dos estudios idénticos (estudio 1 y 2), aleatorizados y doble ciego, se comparó el tratamiento con vareniclina 1 mg 2 veces al día con el de bupropion 150 mg 2 veces al día y con el placebo durante 12 semanas, seguido de un período de 40 semanas de observación sin tratamiento. El objetivo primario fue la tasa de abandono continua-

do durante 4 semanas y confirmado con la medición de las concentraciones de monóxido de carbono entre las semanas 9 y 12. Además, se midió la tasa de abandono durante las semanas 9 y 52, y el beneficio de 12 semanas adicionales de tratamiento se analizó en un segundo estudio de mantenimiento.

Por otra parte, los pacientes que habían conseguido abandonar en la última semana después de un tratamiento abierto de 12 semanas con vareniclina fueron aleatorizados para recibir un tratamiento adicional de 12 semanas, cegado a vareniclina o placebo, seguidas de un período de 28 semanas sin tratamiento (estudio 3). El objetivo primario fue la tasa de abandono entre las semanas 13 y 24, y el objetivo secundario fue la tasa de abandono entre las semanas 13 y 52.

La vareniclina no presentó efectos secundarios y fue bien tolerada, con tasas de suspensión de la medicación similares a las de placebo. La incidencia de suspensión de tratamiento por náuseas fue del 2,3-2,6% en los estudios a corto plazo, del 1,4% en los estudios con administración no cegada y del 0,2% en la fase de doble ciego en el estudio de mantenimiento.

En los estudios 1 y 2, las tasas de abandono del tabaco en las semanas 9-12 (objetivo primario) fueron, en los pacientes que recibieron vareniclina, del 44,4 y el 44,0%, respectivamente, frente al 29,5 y el 30,0% en los pacientes que recibieron bupropion y al 17,7 y 17,7% en los pacientes que recibieron placebo (todas, p < 0,0001). Las tasas de abandono del tabaco en las semanas 9-52 para los estudios 1 y 2 en los pacientes que recibieron vareniclina fueron del 22,1 y el 23% frente al 16,4 y el 15,0% y al 17,7 y el 10,3% en los pacientes que recibieron bupropion y placebo, respectivamente (todas, p < 0,0001). En el estudio 3, la tasa de abandono del tabaco a las 13-24 semanas en los pacientes que recibieron vareniclina fue del 70,6%, y a las semanas 13-52, del 44,0%. Estas cifras fueron significativamente superiores a las observadas con placebo (el 49,8 y el 37,1%, respectivamente).

En resumen, los resultados de este trabajo demuestran la eficacia del fármaco para conseguir la deshabituación del tabaco y suponen un gran avance en la eficacia de los tratamientos de deshabituación del hábito del tabaco.

### **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

#### **El efecto de los fármacos antihipertensivos en la presión arterial central influye en los eventos clínicos. El estudio CAFE (Conduit Artery Function Evaluation), subestudio del estudio ASCOT**

*Presentado por Bryan Williams, Universidad de Leicester, Leicester, Gran Bretaña*

Habitualmente, el efecto de los fármacos hipotensivos se evalúa mediante medidas de la presión arterial

braquial (PAB). Sin embargo, los diferentes fármacos hipotensivos podrían tener efectos distintos sobre la presión arterial central (PAC) a pesar de sus efectos similares sobre la PAB, y traducirse en distintas implicaciones pronósticas. En el estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) se analizó el impacto de dos estrategias de tratamiento hipotensivo: tratamiento convencional (atenolol  $\pm$  tiazida) frente a tratamiento «actual» (amlodipino  $\pm$  perindopril) en 19.257 pacientes hipertensos. En el subestudio CAFE se analizó por primera vez el impacto de estos 2 tratamientos hipotensivos sobre la presión aórtica central y la hemodinámica sistémica.

La hipótesis de trabajo fue que distintos regímenes hipotensivos producirían diferentes efectos en la PAC y en la hemodinámica sistémica, a pesar de tener efectos similares sobre la PAB. Además, este efecto sobre la PAC sería el causante de las diferencias pronósticas de los distintos regímenes.

En el estudio CAFE se incluyó a 2.199 pacientes procedentes de 5 centros participantes en el estudio ASCOT. Las características de estos pacientes fueron representativas de los demás participantes en el estudio ASCOT. La PAC y los índices hemodinámicos se estimaron de forma no invasiva utilizando tonometría de aplanamiento sobre la arteria radial y el análisis de la onda de pulso (SphygmoCor®). Se registraron más de 17.000 medidas de hemodinámica central en visitas repetidas durante más de 5 años.

La PAB fue muy similar en ambos grupos de tratamiento (0,7 mmHg menor de media en el grupo tratado con amlodipino). Sin embargo, hubo reducciones sustanciales en los valores de la PAC y en los índices hemodinámicos en el grupo de amlodipino, como reducciones de la presión central sistólica de  $-4,3 \pm 0,5$  mmHg, de la presión de pulso central de  $-3,0 \pm 0,5$  mmHg y un índice de aumento del  $-5,8 \pm 0,4\%$  (todos,  $p < 0,0001$ ). En el estudio ASCOT global, el tratamiento basado en amlodipino se asoció con una reducción significativa de la mortalidad y los eventos cardiovasculares y renales mayores. En la cohorte del subestudio CAFE, la presión del pulso central fue un predictor significativo de los eventos cardiovasculares totales y de los eventos/procedimientos renales ( $p < 0,001$  y  $p < 0,05$  para un modelo de riesgos proporcionales sin ajustar y ajustado para las características basales, respectivamente).

En conclusión, el estudio CAFE demuestra, por primera vez en un gran ensayo clínico prospectivo, que los tratamientos antihipertensivos tienen un efecto marcadamente distinto en la PAC y la hemodinámica sistémica, a pesar de sus efectos similares sobre la PAB. Así, la PAB es una medida subóptima de los efectos de estos fármacos sobre la hemodinámica central. Además, la presión de pulso central parece tener un efecto determinante sobre los eventos clínicos. Estos hallazgos: a) ponen de manifiesto nuevos mecanis-

mos para explicar los diferentes pronósticos asociados con los distintos grupos de tratamiento del estudio ASCOT y, potencialmente, de otros ensayos clínicos destinados a evaluar tratamientos antihipertensivos, y b) pueden tener efectos determinantes sobre las guías de tratamiento.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA

### El estudio REVIVE II: estudio multicéntrico controlado con placebo del levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada

*Presentado por Milton Packer, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos*

La mayor parte de los tratamientos utilizados en los episodios agudos de descompensación de la insuficiencia cardíaca no ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados. Aunque hay múltiples fármacos que pueden producir una mejoría hemodinámica, no está claro si ésta se traduce en claros beneficios clínicos ni si los beneficios se mantienen después del período de administración. El estudio REVIVE II es el primer ensayo aleatorizado y controlado en el que se evalúan los efectos de un tratamiento farmacológico sobre el estado clínico y el pronóstico de los pacientes con episodios de descompensación de insuficiencia cardíaca.

Los criterios clínicos de inclusión fueron: a) ingreso por un episodio de reagudización de una insuficiencia cardíaca; b) fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$  y disnea en reposo a pesar del tratamiento con diuréticos por vía intravenosa. Los pacientes fueron aleatorizados doble ciego para recibir placebo o levosimendán (bolo de 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  seguido de 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante 24 h). Esta medicación se añadió a todos los demás fármacos utilizados habitualmente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. El levosimendán es un nuevo agente con propiedades vasodilatadoras e inotrópicas relacionadas con su propiedad de sensibilizar los miofilamentos cardíacos y facilitar la apertura de los canales de potasio.

Se incluyó a 600 pacientes procedentes de Estados Unidos, Australia e Israel. El objetivo primario fue un cambio en el estado sintomático, además de la incidencia de muerte o empeoramiento de la clínica de insuficiencia cardíaca a los 5 días tras la inclusión. Los tratamientos se administraron durante 24 h. Los objetivos secundarios incluyeron el tiempo hasta la incidencia de muerte, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca conforme a criterios prefijados en el protocolo, la percepción subjetiva del estado sintomático a las 6 h, la prolongación de la estancia hospitalaria, los cambios en el péptido natriurético auricular, y la mortalidad por cualquier causa a los 90 días. El estudio se

diseño para encontrar diferencias significativas entre los dos tratamientos para el objetivo combinado.

Al cabo de 5 días, la probabilidad de mejoría clínica fue un 33% superior y la probabilidad de deterioro clínico fue un 26% más bajo en el grupo de levosimendán que en el grupo placebo ( $p = 0,015$ ). Todos los análisis de sensibilidad fueron favorables al grupo tratado con el fármaco.

En conclusión, el levosimendán mejora el estado clínico de los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y estos beneficios persisten una vez terminada la infusión del fármaco.

### **El estudio SURVIVE-W: comparación de los efectos de la dobutamina frente al levosimendán sobre la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada**

*Presentado por Alexandre Mebazaa, Hospital de París, París, Francia, en nombre de los investigadores del estudio SURVIVE*

Cada año se producen aproximadamente 3 millones de hospitalizaciones en Estados Unidos por la reagudización de una insuficiencia cardíaca, y la eficacia de la mayor parte de los tratamientos utilizados en este contexto ha no sido probada en ensayos clínicos aleatorizados. Además, muchos de los fármacos utilizados para el tratamiento de estos pacientes se han asociado con un aumento de la mortalidad (p. ej., dobutamina, milrinona y nesitrida), aunque hasta el momento no se ha diseñado ningún estudio con el objeto de evaluar la influencia del tratamiento sobre la mortalidad.

El estudio SURVIVE es el primer estudio aleatorizado y controlado en el que se analiza la mortalidad del tratamiento por vía intravenosa en pacientes con episodios de reagudización de una insuficiencia cardíaca. Fue diseñado como un estudio doble ciego, activamente controlado y en grupos paralelos en pacientes hospitalizados. Los pacientes fueron seguidos clínicamente para detectar la incidencia de muerte o eventos clínicos mayores. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: *a*) hospitalización por un episodio de descompensación aguda de insuficiencia cardíaca; *b*) fracción de eyección  $< 30\%$ , y *c*) necesidad de soporte inotrópico intravenoso evidenciada por una respuesta insuficiente al tratamiento con diuréticos intravenosos y/o vasodilatadores, además de oliguria (diuresis  $< 30$  ml/h durante al menos 6 h en ausencia de hipovolemia), persistencia de la disnea en reposo, ventilación mecánica por insuficiencia cardíaca, o demostración invasiva de una presión capilar pulmonar  $\geq 18$  mmHg y/o un índice cardíaco  $\leq 2,2$  l/min/m<sup>2</sup>.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir levosimendán (la misma pauta que en el estudio anterior) o dobutamina (dosis mínima de 5 mg/kg/min). Esta me-

dicación se añadió al tratamiento completo estándar para este tipo de pacientes (vasodilatadores, diuréticos, etc.). El objetivo primario fue la mortalidad por cualquier causa tras un seguimiento de 180 días. El estudio fue diseñado para una potencia del 90% para detectar una diferencia de riesgo del 25% entre los 2 grupos. Se incluyó a 1.318 pacientes procedentes de 9 países europeos.

No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en el objetivo primario (el 26 frente al 28% para el tratamiento con levosimendán frente a dobutamina, HR = 0,91; IC del 95%, 0,74-1,13) ni tampoco en los objetivos secundarios de mortalidad a los 31 días (el 12 frente al 14%; HR = 0,85; IC del 95%, 0,63-1,15) y a los 5 días (el 4 frente al 16%; HR = 0,72; IC del 95%, 0,44-1,16).

En los análisis por subgrupos se observó que los pacientes con insuficiencia cardíaca de diagnóstico reciente obtuvieron un menor beneficio que los pacientes con descompensación de una insuficiencia cardíaca crónica (HR = 0,58; IC del 95%, 0,33-1,01). Las concentraciones de péptido natriurético cerebral (BNP) disminuyeron alrededor de un 50% pronto después del inicio de la infusión de levosimendán y permanecieron bajas al quinto día, mientras que el descenso de BNP fue menor con dobutamina ( $p < 0,0001$  para la comparación entre grupos de tratamiento). La incidencia de hipotensión y taquicardia ventricular fue similar entre los dos grupos, mientras que se observó una mayor incidencia de fibrilación auricular en el grupo de levosimendán. No se hallaron diferencias entre los grupos en la incidencia de efectos adversos renales y en las cifras de creatinina.

## **CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

### **Infusión intracoronaria de células progenitoras procedentes de la médula ósea en el infarto agudo de miocardio. Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (REPAIR-AMI)**

*Presentado por Volver Schächinger, Frankfurt, Alemania*

En estudios experimentales se ha demostrado que las células progenitoras mononucleares procedentes de la médula ósea pueden contribuir a la regeneración funcional del miocardio recientemente infartado. Además, en varios estudios clínicos preliminares en los que se ha utilizado una inyección intracoronaria de progenitores de médula ósea se indica que esta estrategia es factible y aparentemente segura en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Sobre esta base se diseñó el estudio REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Progenitor Cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction). Se trata del primer ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego,

aleatorizado y controlado con placebo en el que se analizan los efectos de la inyección intracoronaria de células progenitoras procedentes de la médula ósea inmediatamente después de un infarto. Se trata de un ensayo de iniciativa directa de los investigadores que se realizó en 17 centros de Alemania y Suiza, y en el que se incluyó a un total de 200 pacientes que recibieron, en los 3 a 6 días posteriores al infarto, una inyección intracoronaria en la arteria causante del infarto de una suspensión de células progenitoras (aisladas de 50 ml de aspirado de médula ósea mediante centrifugación por gradiente de densidad) o de un placebo. Se infundió una media de 236 millones de células por paciente. Los aspirados de médula ósea fueron enviados a un laboratorio central de procesado, que devolvió el preparado de células o placebo para su infusión intracoronaria en las siguientes 24 h.

El objetivo primario fue la mejoría absoluta de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, medida por ventriculografía de contraste a los 4 meses. Se observó una mayor fracción de eyección (FE) en los pacientes tratados con las células progenitoras, con una mejoría de la FE a los 4 meses del 5,5 frente al 3%. El análisis por subgrupos mostró que esta mejoría fue mayor en los pacientes con FE < 49% tras el IAM (incremento del 7,5 frente al 2,5% para el grupo tratado frente a placebo, respectivamente) y, sobre todo, en aquellos en los que la terapia se inició de manera más tardía (después de los 5 días tras el IAM), con un incremento de la FE del 7,0 frente al 1,9% para el grupo tratado frente al placebo, respectivamente. Este hallazgo se puso en relación con el mayor daño tisular en el post-IAM inmediato, la inflamación y el estrés oxidativo, que pueden ser más dañinos para las células infundidas.

En el grupo tratado, la mejoría que se observó fue especialmente debida a una reducción del volumen telesistólico, sin cambios en el volumen telediastólico.

Además, se observó una tendencia hacia una menor incidencia de eventos clínicos (recurrencia del IAM, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y, especialmente, necesidad de revascularización) en el grupo tratado.

### **Efectos en la función ventricular de la inyección intracoronaria de progenitores autólogos mononucleares procedentes de médula ósea en pacientes con infarto agudo de miocardio de localización anterior: el estudio ASTAMI**

*Presentado por Ketil Lunde, del Rijkshospitalet University Hospital, Oslo, Noruega*

En pequeños estudios aleatorizados se ha mostrado una modesta mejoría de la función ventricular con la inyección intracoronaria de células autólogas procedentes de la médula ósea en la fase aguda de un IAM. En estos estudios se incluyó a pacientes con infarto de cualquier

localización. El objetivo del estudio ASTAMI fue investigar si puede detectarse un beneficio clínico en la función ventricular con este tratamiento en pacientes con infarto anterior, puesto que estos pacientes son los que tienen un mayor riesgo de presentar necrosis miocárdica extensa y remodelado y, por tanto, de desarrollar insuficiencia cardíaca. Además, las técnicas de imagen convencional ofrecen una mayor precisión para detectar cambios en la cara anterior del ventrículo izquierdo.

Se incluyó en el estudio a 101 pacientes con un IAM con elevación del segmento ST de localización anterior, definido por cambios electrocardiográficos típicos, cifras de creatinina (CK)-masa superiores a 3 veces el valor de referencia, y anomalías de la contracción segmentaria en la cara anterior detectadas por ecocardiografía (al menos 2 segmentos). En todos los pacientes se realizó una angioplastia primaria con la implantación de un *stent* sobre la lesión causante del infarto en el segmento proximal o medio de la arteria descendente anterior a las 2-12 h del inicio de los síntomas. Ningún paciente había tenido un infarto previo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bien una inyección intracoronaria de células mononucleares autólogas procedentes de la médula ósea a los 5-8 días (n = 52) o nada. La función sistólica del ventrículo izquierdo se analizó a los 6 meses tras el infarto mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), ecocardiografía y resonancia magnética.

No se observaron diferencias entre los grupos en la distribución por edades, el pico de CK-masa, la proporción de fumadores, el sexo y la proporción de enfermos hipertensos y diabéticos.

Los resultados no revelaron ninguna diferencia en los cambios de las medidas de volumen y en la FE del ventrículo izquierdo entre los dos grupos de tratamiento. Así, las medidas de la FE medida mediante SPECT mostraron un aumento del 8,1% en el grupo tratado, frente a un 7,0% en el grupo control (p = 0,63). Estos cambios fueron del 3,1 frente al 2,1% (p = 0,54) cuando se midieron por ecocardiografía, y del 1,2 frente al 4,3% (p = 0,05) cuando se obtuvieron mediante resonancia magnética. No se encontraron diferencias entre los grupos en las variables de volumen telediastólico ni tamaño del infarto medido por ninguna de las técnicas.

### **Efectos de la inhibición de la acyl-coenzimaA:colesterol transferasa (ACAT) en la aterosclerosis coronaria. El estudio ACTIVATE (ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation)**

*Presentado por Steven E. Nissen, MD, The Cleveland Clinic, Ohio, Estados Unidos*

La enzima acyl-coenzimaA:colesterol transferasa (ACAT) es la causante de la esterificación del coleste-

rol en varios tejidos. En algunos modelos animales (no en todos), los inhibidores de la ACAT han mostrado efectos antiateroscleróticos marcados.

Se realizó un estudio de ultrasonidos intracoronarios en 408 pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente documentada (se incluyó a 534 pacientes, pero aproximadamente 60 pacientes en cada grupo de tratamiento no aceptaron la realización del estudio de seguimiento). Todos los pacientes recibieron el tratamiento habitual de prevención secundaria, que incluía estatinas en caso de estar indicado. Además, fueron aleatorizados para recibir el inhibidor de la ACAT pactimiba (100 mg/día) o el placebo equivalente. Se repitió el estudio por ultrasonidos a los 18 meses de tratamiento para medir la tasa de progresión de enfermedad coronaria. Las características basales fueron similares en ambos grupos y la cifra de cLDL en el momento de la inclusión fue de 95 mg/dl en los dos grupos.

El objetivo primario (cambio en el porcentaje de volumen de ateroma) mostró una tasa de progresión similar en el grupo que recibió pactimiba que en el grupo que recibió placebo (el 0,69 frente al 0,59%;  $p = 0,77$ ). Sin embargo, los dos objetivos primarios de eficacia preestablecidos mostraron resultados proaterogénicos en el grupo de pactimiba: el volumen total de ateroma normalizado regresó en el grupo que recibió placebo ( $-5,6 \mu\text{l}$ ;  $p = 0,001$  frente a basal), mientras que no regresó en el grupo tratado ( $-1,3 \mu\text{l}$ ;  $p = 0,39$  frente a basal). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento fue significativa ( $p = 0,035$ ). Además, el cambio en el volumen de ateroma en el segmento de 10 mm más enfermo mostró mayor regresión en el grupo que recibió tratamiento estándar más placebo ( $-3,2 \mu\text{l}$ ) que en el grupo que además del tratamiento estándar recibió pactimiba ( $-1,3 \mu\text{l}$ ;  $p = 0,01$ ). La incidencia de la combinación de eventos clínicos fue similar en los grupos de pactimiba y placebo ( $p = 0,53$ ).

En conclusión, en los pacientes con enfermedad coronaria, el tratamiento con un inhibidor de la ACAT no se tradujo en ningún beneficio en el objetivo primario de tratamiento (porcentaje de volumen de ateroma) y sí en efectos desfavorables en las dos medidas secundarias de eficacia. En resumen, la inhibición de la ACAT no es una estrategia efectiva para frenar la aterosclerosis y puede asociarse con efectos proaterogénicos.

**Altas dosis de atorvastatina frente a dosis estándar de simvastatina para la prevención secundaria tras un infarto de miocardio. El estudio IDEAL (Incremental Decrease in Clinical Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering)**

*Presentado por Terje R. Pedersen, Ullevål University Hospital, Oslo, Noruega*

La evidencia sugiere que una reducción más intensiva de la concentración de cLDL de la que se obtiene

habitualmente en la clínica podría añadir mayor protección en pacientes con cardiopatía isquémica estable. El objetivo del estudio IDEAL fue comparar la eficacia de 2 estrategias de reducción de la colesterolemia sobre el riesgo cardiovascular de pacientes con un infarto de miocardio previo. Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, pero cegado en la evaluación de los eventos, llevado a cabo en 190 consultas de cardiología del norte de Europa entre marzo de 1999 y marzo de 2005. El seguimiento medio fue de 4,8 años, y se incluyó a 8.888 pacientes menores de 80 años con historia previa de infarto. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis alta de atorvastatina (80 mg/día;  $n = 4.439$ ) o la dosis usual de simvastatina (20 mg/día;  $n = 4.449$ ). El objetivo principal del estudio fue la incidencia de eventos coronarios mayores, definidos como muerte de causa coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal o muerte súbita extrahospitalaria reanimada.

Durante el tratamiento, los valores medios de cLDL fueron de  $104 \pm 0,3$  mg/dl en el grupo de simvastatina y de  $81 \pm 0,3$  mg/dl en el grupo de atorvastatina. Se registraron eventos cardiovasculares mayores en 463 pacientes en el grupo de simvastatina (10,4%) frente a 411 en el grupo de atorvastatina (9,3%; HR = 0,89; IC del 95%, 0,78-1,01;  $p = 0,07$ ). La incidencia de reinfarto de miocardio no fatal fue de 321 (7,2%) y 267 (6,0%) en los dos grupos (HR = 0,83; IC del 95%, 0,71-0,98;  $p = 0,02$ ), sin que se observaran diferencias en ninguno de los demás componentes del objetivo primario. La incidencia de cualquier evento cardiovascular mayor fue de 608 y 503 en el grupo de simvastatina y atorvastatina, respectivamente (HR = 0,87; IC del 95%, 0,77-0,98;  $p = 0,02$ ). La incidencia de cualquier evento coronario fue de 1.059 en el grupo de simvastatina y de 898 en el grupo de atorvastatina (HR = 0,84; IC del 95%, 0,76-0,91;  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias entre los grupos en la mortalidad no cardíaca ni en mortalidad por cualquier causa. Los pacientes que tomaron atorvastatina tuvieron una mayor tasa de abandonos del tratamiento debido a efectos secundarios leves; la elevación de las transaminasas fue causante de un 1% de abandonos de la terapia en el grupo que recibió atorvastatina frente al 0,1% de los pacientes que recibieron simvastatina. La incidencia de episodios de rabdomiólisis fue muy baja en los dos grupos.

En conclusión, en pacientes con infarto previo, el tratamiento intensivo para reducir el cLDL no resultó en una reducción significativa del objetivo primario del estudio, la tasa de eventos coronarios mayores. Sin embargo, sí fue efectiva para reducir el riesgo de otros objetivos secundarios y la incidencia de reinfarto no fatal. No se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular ni de cualquier causa. Los pacientes con infarto de miocardio pueden beneficiarse de un tratamiento más intensivo de reducción de las cifras de

cLDL, sin un aumento de la mortalidad no cardíaca ni de otros efectos secundarios graves.

Los resultados definitivos de este estudio han sido ya publicados en forma de artículo completo<sup>4</sup>.

### **Prevención secundaria de eventos macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: el estudio PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events)**

*Presentado por Erland Erdmann, Universidad de Colonia, Alemania*

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan un elevado riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal, así como de ictus. Hay evidencia indirecta que indica que los agonistas del PPA-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) podrían reducir las complicaciones macrovasculares. El objetivo del estudio PROactive fue estudiar si la pioglitazona reduce la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo.

Se diseñó como un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado por placebo en 5.238 pacientes con diabetes tipo 2 con evidencia de enfermedad macrovascular. Los pacientes fueron seleccionados en centros de asistencia primaria y hospitales, y fueron asignados a recibir pioglitazona oral, titulada de 15 a 45 mg (n = 2.605), o placebo (n = 2.633), administrada de forma coadyuvante a su medicación hipoglucemiante habitual. El objetivo primario fue compuesto por la mortalidad de cualquier causa, el infarto agudo de miocardio no fatal (incluido en su forma silente), el ictus, el síndrome coronario agudo, el procedimiento de revascularización en las arterias coronarias o en las piernas, o la amputación proximal al tobillo. Se realizó el análisis por intención de tratar.

Se perdieron 2 pacientes en el seguimiento, pero fueron incluidos en el análisis. El tiempo medio de observación fue de 34,5 meses. Un total de 514 pacientes del grupo que recibió pioglitazona y 572 de los pacientes que recibieron placebo tuvieron al menos un evento del objetivo combinado (HR = 0,90; IC del 95%, 0,80-1,02; p = 0,095). El objetivo secundario principal fue el compuesto por mortalidad de cualquier causa, infarto no fatal e ictus, y se observó en 301 pacientes en el grupo con pioglitazona y en 358 en el grupo placebo (HR = 0,84; IC del 95%, 0,72-0,98; p = 0,027). La seguridad y la tolerabilidad del fármaco fueron buenas, sin que se identificase ningún cambio en el perfil de seguridad de la pioglitazona. No se observaron diferencias entre los dos grupos en la tasa de ingreso hospitalario ni en la de mortalidad por insuficiencia cardíaca.

En conclusión, la pioglitazona reduce la tasa de eventos combinados de mortalidad de cualquier causa,

infarto de miocardio no fatal o ictus en pacientes con diabetes tipo 2 que tienen un alto riesgo de eventos macrovasculares.

Los resultados definitivos de este estudio ya han sido publicados<sup>5</sup>.

### **Tratamiento de la hipercolesterolemia en un grupo de prevención primaria de japoneses adultos (estudio MEGA)**

*Presentado por Haruo Nakamura, Mitsukoshi Health and Welfare Foundation, Tokio, Japón*

El objetivo del estudio MEGA fue evaluar el efecto de la pravastatina en dosis bajas para la prevención primaria de cardiopatía isquémica en pacientes japoneses hipercolesterolémicos, en el primer estudio a gran escala realizado en esta población.

Se incluyó a pacientes varones y mujeres posmenopáusicas entre 40 y 70 años de edad, con hipercolesterolemia (colesterol total, 220-270 mg/dl) y sin historia previa de cardiopatía isquémica. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dieta o dieta más pravastatina (10 mg/día) en un diseño prospectivo, aleatorizado y abierto pero con evaluación cegada de los objetivos del estudio. El período de seguimiento planeado fue de 5 años. Los pacientes que aceptaron extender el estudio fueron seguidos hasta final de marzo de 2004. Se analizaron los resultados al final de los 5 años, así como al finalizar el estudio. El objetivo primario fue el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Los objetivos secundarios fueron la incidencia de cardiopatía isquémica más ictus y mortalidad por cualquier causa.

Se analizaron los resultados de un total de 7.832 pacientes, según el principio de intención de tratar (grupo dieta: 3.966 pacientes, edad media de 58,4 años, 68,5% mujeres; grupo dieta más pravastatina: 3.866 pacientes, edad media de 58,3 años, 68,2% mujeres). El seguimiento medio fue de 5,3 años. Las cifras de colesterol total disminuyeron en un 2,1 y un 11,5%, en los dos grupos, respectivamente, y las cifras de cLDL disminuyeron un 3,2 y el 18,0%, respectivamente. La incidencia de cardiopatía isquémica fue significativamente menor en el grupo tratado con pravastatina (3,3/1.000 frente a 5,0/1.000 personas-año; HR = 0,67; IC del 95%, 0,49-0,91; p = 0,01). No se observaron diferencias de beneficio entre sexos. Respecto a los efectos secundarios, la incidencia de cardiopatía isquémica o ictus fue significativamente menor en el grupo con pravastatina (HR = 0,70; IC del 95%, 0,54-0,90; p = 0,005). La incidencia de ictus y mortalidad fue reducida por la pravastatina en un 17,0 y un 28,5%, respectivamente, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística. A pesar de que los resultados del análisis a los 5 años y al final del estudio de extensión fueron similares, se observaron bene-

ficios del tratamiento con pravastatina a los 5 años para la reducción de la tasa de ictus y la mortalidad global (HR = 0,66 y 0,68;  $p = 0,034$  y  $p = 0,048$ , respectivamente). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos en la incidencia de efectos adversos de la medicación y de cáncer.

En conclusión, dosis bajas de pravastatina reducen significativamente el riesgo de cardiopatía isquémica y cardiopatía isquémica más ictus en pacientes japoneses hipercolesterolémicos, sin que se observen diferencias de beneficio entre los sexos.

El diseño y las características basales de la población incluida en este estudio han sido previamente publicados<sup>6</sup>.

## ARRITMIAS

### El estudio ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events)

*Presentado por Stuart J. Connolly, McMaster University, Hamilton, Canadá*

La fibrilación auricular es la arritmia más común y con frecuencia se asocia con complicaciones graves. Además, la hipertensión es la comorbilidad cardiovascular que con más frecuencia se asocia con el desarrollo de fibrilación auricular. El tratamiento antitrombótico con dicumarínicos ha demostrado reducir el riesgo de complicaciones cardioembólicas en un 66%. Sin embargo, con frecuencia los pacientes tienen alguna contraindicación para la anticoagulación oral, y ésta es infrautilizada en la práctica clínica. La asociación de clopidogrel y aspirina ha demostrado ser eficaz para reducir la tasa de eventos vasculares en un gran número de pacientes de alto riesgo. Además, el irbesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina que ha demostrado ser eficaz para bajar la presión arterial y que se asocia con otros efectos protectores.

El programa ACTIVE va dirigido a evaluar la eficacia de la asociación de clopidogrel y aspirina para la prevención de eventos vasculares en pacientes con fibrilación auricular. Comprende 3 ensayos clínicos interrelacionados, denominados ACTIVE-W, ACTIVE-A, y ACTIVE-I. El estudio ACTIVE-W es un ensayo clínico de equivalencia de comparación de clopidogrel más aspirina frente a warfarina en pacientes en fibrilación auricular y, al menos, un factor de riesgo para ictus. El estudio ACTIVE-A es un estudio doble ciego, controlado con placebo, de la utilidad del clopidogrel en pacientes en fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo para ictus, y que reciben aspirina por contraindicación o negativa a utilizar la anticoagulación oral. El estudio ACTIVE-I es un estudio factorial  $2 \times 2$ , doble ciego y controlado por placebo, en el que se estudia la utilidad del irbesartán en pacientes que

participan en alguno de los estudios anteriores, que no requieren la utilización de un inhibidor de los receptores de angiotensina II y cuya presión arterial sistólica es de, al menos, 110 mmHg. El objetivo primario de estos estudios es evaluar la incidencia de eventos vasculares, definidos como la incidencia de ictus, embolia, infarto de miocardio o mortalidad cardiovascular. Se ha incluido a más de 14.000 pacientes, 6.500 de ellos en el ACTIVE-W.

El estudio ACTIVE-W fue interrumpido prematuramente tras un seguimiento aproximado de 2 años, al demostrarse la superioridad del tratamiento con dicumarínicos frente a la combinación clopidogrel-aspirina. Así, en el grupo tratado con esta combinación de fármacos, la incidencia de eventos fue del 5,64% al año, frente a un 3,63% en el grupo de warfarina ( $p = 0,0002$ ; riesgo relativo [RR] = 1,45). La incidencia de hemorragia fue similar en los dos grupos (el 2,4 frente al 2,2%, para los grupos de clopidogrel-aspirina y warfarina, respectivamente;  $p = 0,67$ ).

Subanálisis posteriores demostraron que estas diferencias se debieron a una mayor diferencia en la incidencias de eventos cardiovasculares en los pacientes que estaban bajo tratamiento previo con warfarina antes de su inclusión en el estudio (aproximadamente un 75% de la muestra; RR = 1,5;  $p = 0,0006$ ). Por el contrario, los pacientes que no estaban previamente anticoagulados presentaron una menor diferencia en la tasa de eventos en relación con el tipo de tratamiento antitrombótico utilizado (RR = 1,32;  $p = 0,17$ ).

## CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA/CIRUGÍA

### Alta hospitalaria precoz tras ACTP con implantación de *stent* por vía radial utilizando un bolo único de abciximab: resultados a 6 meses del estudio EASY

*Presentado por Olivier F. Bertrand, del Laval Hospital/Québec Heart-Lung Institute, Québec City, Canadá*

La utilidad clínica del tratamiento con abciximab en perfusión continua durante 12 h todavía no ha quedado totalmente demostrada. La administración de una dosis única del fármaco permitiría el alta precoz del paciente durante el mismo día del procedimiento.

El estudio EASY fue un estudio abierto, aleatorizado, con un registro paralelo, monocéntrico, en el que todos los pacientes remitidos para la realización de un cateterismo diagnóstico seguido de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) electiva fueron considerados elegibles. Tras la implantación de un *stent* intracoronario por vía radial, los pacientes fueron aleatorizados para recibir un bolo del fármaco (no seguido de perfusión del fármaco en los pacientes que se estimaba que podían ser dados de alta en las 4-6 h pos-

teriores al procedimiento) o a recibir un bolo seguido de una perfusión de 12 h y el alta al día siguiente. Se obtuvieron determinaciones de la CK, la isoenzima MB de la CK (CK-MB) y la troponina T en todos los pacientes, y se realizó seguimiento clínico y electrocardiográfico a los 30 días y a los 6 meses. El objetivo clínico primario fue la combinación de muerte, infarto de miocardio, necesidad de revascularización urgente, nueva hospitalización, sangrado mayor, complicaciones del acceso vascular o trombopenia en los 30 días posteriores al procedimiento. El objetivo clínico secundario fue la muerte, el infarto de miocardio o la revascularización del mismo vaso en los 30 días y a los 6 meses.

Se aleatorizó a 1.005 pacientes y 343 pacientes fueron incluidos en el registro. A los 30 días, el objetivo primario se observó en un 13,9% de los pacientes en el grupo que recibió el bolo y en un 11,8% en los pacientes del grupo de bolo y perfusión ( $p = 0,35$ ). El objetivo secundario se observó en un 1,4% en el grupo de bolo y en un 1,6% en el grupo de bolo y perfusión ( $p = 0,8$ ). No hubo ninguna muerte. De los 504 pacientes asignados al grupo de bolo, el 88% fue dado de alta en el mismo día. A los 6 meses, la incidencia de muerte, infarto de miocardio y/o revascularización del vaso tratado fue del 5,7% en el grupo de bolo y del 5,4% en el grupo de bolo y perfusión. Ambos grupos aleatorizados tuvieron una tasa de eventos a los 30 días y a los 6 meses menor que los pacientes incluidos en el registro (el 12,2% a los 30 días y el 21,3% a los 6 meses;  $p < 0,0001$  para ambos).

En conclusión, a 30 días, el resultado clínico de la infusión en bolo de abciximab es superponible al resultado de añadir la perfusión del fármaco durante 12 h, después de un procedimiento de implantación de *stent* intracoronario no complicado por vía radial. Esta pauta permite el alta precoz en un amplio grupo de pacientes y los resultados favorables persisten al cabo de 6 meses.

### **Seguridad y eficacia de la edifoligida para la prevención del fallo de los injertos venosos en 3.014 pacientes que reciben cirugía coronaria de revascularización. Resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado PREVENT IV**

*Presentado por John H. Alexander, Duke University Medical Center, Durham, NC, Estados Unidos*

El fracaso de los injertos coronarios venosos se debe a hiperplasia neointimal y es la causa principal que limita los resultados a largo plazo de la cirugía de revascularización. La edifoligida (Corgentech, Inc.) consiste en un oligonucleótido de doble hélice que actúa

como señuelo para inhibir el factor de transcripción E2F. En el estudio PREVENT IV se investigó el efecto de la edifoligida frente a placebo sobre la permeabilidad de los injertos venosos en pacientes que recibieron revascularización quirúrgica.

Se trata de un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 3.014 pacientes que reciben una primera cirugía de revascularización coronaria y en los que, al menos, se planearan 2 injertos venosos de safena. Los primeros 2.400 pacientes fueron incluidos en una cohorte angiográfica preespecificada. Los injertos venosos se trataron en un baño de edifoligida *ex vivo* durante 10 min bajo presión de 6 psi. El objetivo primario fue la tasa definida por paciente como la muerte o estenosis  $\geq 75\%$  en, al menos, uno de los injertos, medida por angiografía cuantitativa a los 12-18 meses tras la revascularización. La fase de seguimiento a largo plazo (5 años) de eventos clínicos mayores (muerte, infarto agudo de miocardio o necesidad de revascularización por fallo del injerto) está todavía en curso.

De los 2.400 pacientes en la cohorte angiográfica, se disponía de datos para el objetivo primario en el 80% de ellos (91 muertes, y 1.829 pacientes con angiografía cuantitativa). Las características basales fueron representativas de la población que actualmente recibe revascularización quirúrgica y similares a las del registro de la Society of Thoracic Surgeons National Cardiovascular Database: edad  $64 \pm 57$  años, un 79% varones, un 38% diabéticos, fracción de eyección del 50%, el 21% sin bomba, un 92% de injertos de mamaria interna y 2,4 injertos venosos por paciente. El objetivo primario se observó en 436/965 (45,2%) en el grupo tratado y en 442/955 (46,3%) en el grupo placebo ( $p = 0,66$ ). Tampoco se observaron diferencias en ningún evento secundario o en la tasa de eventos secundarios entre los 2 grupos.

En conclusión, el fallo de al menos 1 injerto venoso es muy frecuente entre los 12 y los 18 meses después de la cirugía. La edifoligida es segura y bien tolerada, pero no más efectiva que el placebo en la prevención de la estenosis de los injertos. Hace falta el seguimiento a largo plazo, así como más investigación, para conocer los mecanismos de fracaso de los injertos venosos y para mejorar la durabilidad de esta cirugía de revascularización.

Los resultados definitivos de este estudio han sido publicados ya de forma completa<sup>7</sup>.

Javier Bermejo<sup>a</sup>, Javier Segovia<sup>a</sup> y Fernando Alfonso<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Editores asociados. <sup>b</sup>Editor jefe.  
REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, 3rd, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455-64.

2. Yokoyama M, Origasa H. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J.* 2003;146:613-20.
3. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2437-45.
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
6. Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ J.* 2004;68:860-7.
7. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson TB, Jr, Lorenz TJ, et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2446-54.