

### RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS COMUNICADOS EN EL 72° CONGRESO DE LA AMERICAN HEART ASSOCIATION

Julián P. Villacastín, Joaquín J. Alonso y Xavier Bosch

En el recientemente celebrado Congreso de la American Heart Association, que ha tenido lugar en Atlanta del 7 al 10 de noviembre de 1999, se han comunicado los resultados de los siguientes estudios.

#### HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Trial

##### Objetivo

Estudio aleatorizado de ramipril y vitamina E frente a placebo en pacientes de alto riesgo para eventos cardiovasculares. El objetivo primario del estudio fue la asociación de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte de causa cardiovascular.

##### Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 55 años, con cualquier evidencia de enfermedad vascular (insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad periférica) o diabetes y cualquier otro factor de riesgo coronario.

##### Criterios de exclusión

Insuficiencia cardíaca congestiva o baja fracción de eyección. Tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión o vitamina E.

##### Diseño del estudio

Un total de 9.297 pacientes fueron aleatorizados a ramipril (10 mg/día) o placebo durante una media de 5 años. Además, todos los pacientes fueron aleatorizados a recibir 400 unidades internacionales de vitamina E al día o placebo.

##### Características de los pacientes

La media de edad fue 66 años, y el 25% fueron mujeres. Un porcentaje superior al 80% tenía evidencia de enfermedad arterial coronaria, el 52,8% un infarto de miocardio previo, un 43,4% enfermedad vascular periférica, un 38,3% diabetes, un 46,5% hipertensión, un 65,8% colesterol elevado. Estaban siendo administrados antiagregantes plaquetarios en el 76% de los pacientes en el momento de su inclusión, betabloqueantes en el 40% e hipolipemiantes en el 28,9%.

##### Resultados

El estudio fue terminado prematuramente en marzo de 1999 al observarse un beneficio claro del ramipril.

*Vitamina E frente a placebo.* No se encontraron diferencias significativas en el objetivo primario (muerte, infarto o accidente cerebrovascular) que se observó en el 16,2% en el grupo de vitamina E frente al 15,5% en el grupo placebo. La mortalidad total no fue diferente entre los dos grupos.

*Ramipril frente a placebo.* En el grupo de ramipril existió una reducción significativa en el objetivo primario comparado con placebo (el 17,7% frente a 14,1%; reducción relativa del riesgo del 22%;  $p = 0,000002$ ). Se observó también una reducción significativa en la incidencia de infarto, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. Además, la mortalidad total se redujo significativamente un 16% en el grupo ramipril ( $p = 0,0058$ ). Ramipril también redujo el desarrollo de insuficiencia cardíaca (el 11,7% en el grupo placebo frente al 9,2% en el grupo de ramipril; 23% de reducción;  $p = 0,00004$ ) y redujo en un 16% la necesidad de revascularización ( $p = 0,0005$ ). Los beneficios de ramipril fueron observados en todos los subgrupos preespecificados: pacientes con o sin enfermedad arterial coronaria, diabéticos y no diabéticos, jóvenes y ancianos, hipertensos y no hipertensos y en aquellos con y sin enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica o microalbuminuria. Redujo también el desarrollo de nefropatía desde el 4 al 3% ( $p = 0,01$ ) y el desarrollo de microalbuminuria. Sorprendentemente el desarrollo de diabetes fue reducido en un 32% por el ramipril ( $p = 0,002$ ). La reducción en la presión arterial sistólica fue de 3,3 mmHg en los pacientes tomando ramipril y por ello los beneficios en la reducción de accidente cerebrovascular y de infarto de miocardio alcanzados en este ensayo (el 31 y el 20%, respectivamente) parecen con mucho superiores a los que podrían haber sido esperados sólo por una reducción en la presión arterial como la alcanzada en el grupo de tratamiento.

##### Conclusiones

1. Existe evidencia en un amplio grupo de pacientes de alto riesgo de que el ramipril previene:
  - a) La muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio.
  - b) La insuficiencia cardíaca congestiva y la necesidad de revascularización.
  - c) El desarrollo de diabetes.
  - d) Las complicaciones microvasculares de la diabetes incluyendo la nefropatía.
2. Los beneficios de ramipril son adicionales a la terapia existente.

3. Los efectos beneficiosos del ramipril son independientes del descenso en la presión arterial.

4. La vitamina E no tiene efecto protector significativo en este estudio.

5. El único efecto adverso del ramipril fue una incidencia del 5% de tos.

6. Fueron prevenidas 18 muertes por cada 1.000 pacientes tratados; considerando todos los eventos (accidente cerebrovascular, infarto, muerte, fracaso cardíaco congestivo, revascularización, diabetes, complicaciones de la diabetes, diabetes de nueva aparición y parada cardíaca) fueron prevenidos 128 eventos por cada 1.000 pacientes tratados.

7. El impacto global de este estudio fue resumido por los autores de forma que si uno de cada cuatro de los pacientes incluibles fuera tratado en países en vías de desarrollo o uno de cada dos fuera tratado en países desarrollados, un total de dos millones de eventos podrían ser prevenidos cada año.

## **CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) Trial**

### *Objetivo*

Comparar de forma aleatorizada los efectos de la angioplastia con balón (con y sin abciximab) y del *stent* (con o sin abciximab) en el infarto agudo de miocardio.

### *Criterios de inclusión*

Edad mayor de 18 años; dolor precordial compatible con infarto agudo de miocardio, resistente a nitratos, de más de 30 min de duración y de menos de 12 h, en pacientes que estuvieron de acuerdo en ser seguidos durante un período determinado de tiempo.

### *Criterios angiográficos*

Arteria coronaria nativa mayor de 2,5 mm y menor de 4 mm de diámetro, con lesiones de longitud inferior a 70 mm (susceptibles de ser cubiertas por 1 o 2 *stents*), lesión responsable del infarto no previamente tratada con *stent* y posibilidades esperables para colocar el mismo.

### *Criterios de exclusión*

*Clínicos:* Shock cardiogénico, contraindicaciones para heparina, ticlopidina, abciximab, o medios de contraste; tendencias a hemorragia; cirugía mayor en las 6 semanas previas; hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los 6 meses previos; aneurisma cerebrovascular o accidente isquémico transitorio en los 2 años previos o cualquier alteración neurológica persistente; infarto agudo de miocardio reciente (1 mes);

trombolíticos durante el ingreso actual; tratamiento con anticoagulantes orales, ACT mayor de 300 en el momento de la aleatorización; glóbulos blancos por debajo de 3.000, plaquetas por debajo de 100.000; creatinina mayor de 2 mg/dl; enfermedad arterial periférica severa que impida la inserción de un catéter 7F; condiciones comórbidas que limiten la expectativa de vida a menos de un año.

*Angiográficos:* Que el vaso responsable del infarto sea un injerto (venoso o coronario); lesión del tronco izquierdo no protegida o estenosis dentro de 2 ml de la principal arteria izquierda; ramas importantes (> de 3 ml) que estén involucradas con enfermedad ostial (> del 50%); enfermedad multivaso que tenga que ser tratada con angioplastia agudamente; alta probabilidad de requerir cirugía antes del alta.

Estenosis en la arteria relacionada con el infarto menor del 70% o lesión no identificable; que la arteria responsable del infarto irrigue una pequeña cantidad de miocardio, o angioplastia previa en los 7 días anteriores.

### *Diseño del estudio*

Los pacientes con infarto agudo de miocardio (n = 2.625) cumpliendo los criterios de inclusión fueron sometidos a angiografía. En aquellos que cumplieron los criterios angiográficos (n = 2.081) se llevó a cabo la aleatorización a uno de los 4 grupos: angioplastia primaria con abciximab (n = 528), angioplastia primaria sin abciximab (n = 517), *stent* con abciximab (n = 525) y *stent* sin abciximab (n = 511). La implantación de *stent* fue realizada con el *stent* de multilink. Un subgrupo fue angiográficamente seguido hasta 7 meses. El objetivo primario del estudio fue la combinación de muerte, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o necesidad de revascularización del vaso tratado. Los pacientes que no fueron incluidos en el estudio fueron incluidos en un registro.

Los pacientes fueron tratados con aspirina, ticlopidina (500 mg dosis de carga), heparina y betabloqueantes intravenosos en urgencias. Siguiendo a la intervención los pacientes fueron tratados con aspirina, ticlopidina (si la implantación de *stent* se llevó a cabo), heparina durante 60 h si no se utilizó abciximab y ticlopidina 250 ml cada 12 h. Se aconsejó la utilización de betabloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión.

### *Características de los pacientes*

Los grupos resultaron estar bien balanceados. La edad media fue de 60 años con más de un 70% de varones. Un 11-14% de los pacientes tenían diabetes, un 30% hipertensión, un 12-17% de los pacientes tenían una historia de infarto previo, un 9-12% habían sido sometidos a la angioplastia previa. El tiempo desde el inicio del dolor hasta la llegada a urgencias fue de 1,9 h en cada grupo, mientras que el tiempo de la aleatori-

zación hasta la angioplastia fue de 2 h. Casi la mitad de los pacientes en cada grupo tenían enfermedad de un vaso; la enfermedad de tres vasos fue relativamente infrecuente debido a la selección. La fracción de eyección media fue del 45-50%.

En los grupos de angioplastia, el cruce al grupo de *stent* ocurrió en el 15% de los casos si se utilizó abciximab y en el 19% si éste no se utilizó. El cruce a abciximab fue bajo (7,8%) en el grupo de angioplastia y del 4,1% en el grupo de *stent*. El diámetro de referencia en los 4 grupos fue ligeramente inferior a 3 ml. Fueron alcanzados diámetros significativamente mayores por medio del *stent*. La estenosis en el diámetro residual fue apreciada en el 27% en el grupo de angioplastia y fue significativamente menor en el grupo *stent* (el 11,4% en el grupo de *stent* solo y el 9,7% en el grupo de *stent* + abciximab;  $p < 0,0001$  para *stent* frente a angioplastia).

### Resultados

El flujo TIMI de grado 3 final siguió el patrón observado en el estudio PAMI, con TIMI grado 3 oscilando desde el 94,8% en el grupo de sólo angioplastia al 92,1% en el grupo de *stent*. El *stent* con abciximab resultó en un TIMI grado 3 mayor (96,7% de los pacientes) comparado con el *stent* sin abciximab. No existieron diferencias significativas en el flujo entre los dos grupos de angioplastia.

La incidencia de efectos adversos mayores fue baja. En los 1.961 pacientes recogidos, la mortalidad fue del 1,4%, el accidente cerebrovascular discapacitante fue del 0,4%, reinfarto del 0,4% y eventos isquémicos secundarios a problemas en el vaso tratado en el 0,9%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, accidente cerebrovascular o reinfarto entre los 4 grupos. La isquemia del vaso tratado, fue significativamente más frecuente en el grupo de angioplastia solo (2,3%) comparada con el grupo de angioplastia + abciximab (0,25%;  $p = 0,008$ ). Una tendencia no significativa hacia una reducción en los eventos isquémicos correspondientes al vaso tratado fue vista al comparar el *stent* solo con el *stent* + abciximab (el 0,8 frente al 0,2%). La recurrencia de isquemia fue reducida en los grupos de angioplastia y de *stent* con abciximab (reducida del 4,9% al 1,4% en el grupo de angioplastia;  $p = 0,004$ ; y de 3,9% a 1,2% en el grupo de *stent*).

La incidencia de hemorragia en los 4 grupos fue similar y baja (del 3 al 5% de hemorragia que requiere transfusión y de 0 al 0,04% de hemorragia intracraneal).

### Conclusiones

1. En este estudio, el TIMI grado 3 alcanzado el 95-96% es el más alto conseguido, resultando en una mortalidad intrahospitalaria de sólo el 1,4%. Esto contrasta con la mortalidad del 6-7% observada en los estudios que han utilizado fibrinolíticos.

2. Los *stents* pueden ser implantados de forma segura en el infarto agudo de miocardio y resultan en un incremento en el diámetro luminal mínimo comparados con la angioplastia. Esto podría repercutir en una reducción en las tasas de reestenosis.

3. De forma similar a lo observado en otros estudios un descenso en la observación de flujo TIMI grado 3 fue apreciado con el *stent*. Sin embargo, esto no ha repercutido en un aumento de mortalidad. El uso de abciximab previno este descenso en el flujo TIMI grado 3.

4. El abciximab intravenoso reduce la isquemia recurrente intrahospitalaria y la isquemia secundaria al vaso tratado después de la angioplastia primaria y el *stent*.

5. El abciximab no aumentó las complicaciones por hemorragia.

6. Las recomendaciones definitivas acerca de la estrategia a seguir en el infarto agudo de miocardio deben esperar el análisis completo acerca de la seguridad y la eficacia de esta técnica al primer, seis y a los doce meses, incluyendo el análisis angiográfico y la evolución del miocardio salvado.

## ASAP (Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program)

### Diseño del estudio

El estudio ASAP intenta demostrar la eficacia de varias dosis de azimilide en la prevención de recurrencias en pacientes con fibrilación auricular, *flutter* o taquicardias supraventriculares paroxísticas. Los pacientes incluidos fueron sometidos a tratamiento con placebo o azimilide en dosis de 50, 100 y 125 ml. En este congreso se han presentado los resultados de placebo frente a azimilide en dosis de 125 ml.

### Objetivos

Comparar el efecto de azimilide 125 ml con placebo en la prolongación de los intervalos libres de arritmia.

### Criterios de inclusión

Edad mayor de 18 años; historia de fibrilación auricular, *flutter* o taquicardias supraventricular paroxística, que precisara tratamiento antiarrítmico según la opinión de los investigadores. Documentación electrocardiográfica en los últimos dos años. Ritmo sinusal en el momento del ingreso.

### Características de los pacientes

Un total de 482 pacientes fueron incluidos, de los cuales 422 tenían fibrilación auricular o *flutter* auricular y fueron tratados 211 con placebo y 211 con el fármaco; 60 pacientes tenían taquicardia supraventricular

paroxística y fueron también aleatorizados. La mayoría de edad fue de 60 años, siendo dos tercios varones en el grupo de fibrilación y *flutter* auricular y un tercio en el grupo de taquicardia supraventricular paroxística. Aproximadamente el 70% en el grupo de fibrilación auricular o *flutter* y el 63% en el grupo de taquicardia supraventricular tenían evidencia de enfermedad estructural cardíaca.

### Resultados

El análisis de eficacia no sugirió beneficio del azimilide en la dosis de 125 ml. En el grupo de enfermos con fibrilación o *flutter* auricular el tiempo medio hasta el episodio arrítmico fue de 27 días con placebo y de 38 días en el grupo azimilide ( $p = 0,29$ ).

### Conclusiones

El azimilide en dosis de 125 ml no aumentó de forma significativa el intervalo libre de arritmia en estos pacientes.

## ERASE (Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of chest pain)

### Objetivos

Estudiar prospectivamente la efectividad de incorporar la técnica de imagen con sestamibi en el departamento de urgencias (en pacientes con dolor torácico y electrocardiograma normal o no diagnóstico) en reducir el número de altas inapropiadas y el número de ingresos innecesarios.

### Criterios de inclusión

Edad superior a 30 años (mayor de 18 si hay historia de utilización de cocaína), dolor torácico o síntomas indicativos de insuficiencia coronaria aguda, síntomas ocurridos en las últimas 3 h sin historia de infarto agudo de miocardio y con electrocardiograma normal o no diagnóstico.

### Diseño del estudio

Multicéntrico con participación de 7 centros en los EE.UU. Un total de 2.889 pacientes consecutivos fueron estudiados y 2.456 fueron aleatorizados tanto a tratamiento habitual ( $n = 1.246$ ) o a tratamiento habitual + SPECT  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi ( $n = 1.210$ ). Fue interpretado el estudio isotópico y el resultado fue comentado al médico de urgencias quien tomó la decisión de ingresar o dar de alta a los pacientes. Todos los pacientes ingresados fueron seguidos con electrocardiogramas y enzimas seriadas. Todos los pacientes dados de alta fueron también seguidos 24-

48 h con electrocardiogramas y enzimas. Posteriormente ambos grupos realizaron pruebas de detección de isquemia.

### Características de los pacientes

La media de edad fue de 53 años en ambos grupos y hubo un ligero predominio de mujeres en el grupo de tratamiento habitual (el 51 frente al 47%;  $p < 0,05$ ). El 86% de los pacientes en ambos grupos tenía síntomas en el momento de la llegada a urgencias. Estuvo presente historia previa de enfermedad coronaria en el 12 y el 13% de los dos grupos, respectivamente.

### Resultados

Un diagnóstico final confirmado de isquemia cardíaca después de las pruebas realizadas durante el seguimiento fue similar en ambos grupos: 165 pacientes en el grupo de isótopos radiactivos (14%) y 164 en el grupo tratado de forma habitual (13%) se creyó que habían tenido insuficiencia coronaria (tanto infarto de miocardio o angina inestable). Entonces aproximadamente el 86% de los pacientes en cada grupo no tenían datos de isquemia aguda en el momento de ser vistos.

En los pacientes con diagnóstico final confirmado de isquemia aguda, el isótopo radiactivo no influyó significativamente en la decisión de ingresar (hubo un alto porcentaje de ingresos superior al 85% con cualquiera de las dos estrategias). Entre los pacientes con diagnóstico final de infarto agudo de miocardio el 97% de ellos fueron ingresados apropiadamente. Un paciente con infarto agudo de miocardio fue no diagnosticado con cada una de las estrategias y en ambos casos tenían un pequeño infarto de miocardio que fue descubierto durante el seguimiento. En el gran grupo de pacientes en los cuales no se diagnosticó isquemia aguda el isótopo radiactivo redujo el número de admisiones (clasificables retrospectivamente como un ingreso innecesario) del 52% en el grupo de tratamiento habitual a un 42% ( $p < 0,001$ ). El análisis de coste de eficacia demostró un ahorro entre 62 y 70 dólares por paciente.

### Conclusiones

En pacientes que se presentan en urgencias con un diagnóstico posible de isquemia cardíaca aguda y un electrocardiograma normal o no diagnóstico, el incorporar en urgencias el diagnóstico con imagen mediante este isótopo radiactivo:

1. No varía el pequeño número de altas inadecuadas en pacientes con isquemia aguda cardíaca.
2. Reduce de forma significativa los ingresos innecesarios entre los pacientes que no tienen isquemia aguda.
3. Es una estrategia coste-efectiva.

## HALT MI Trial (A study of a CD11/CD18 antibody in patients with acute MI treated with primary angioplasty)

### Antecedentes

Algunos estudios sugieren que la lesión por reperfusión es mediado por neutrófilos que se adhieren al endotelio e infiltran el espacio subendotelial vía los receptores CD11/CD18, resultando esto en una liberación de radicales libres y proteasas. Estudios experimentales han demostrado también que bloqueando la adhesión de los neutrófilos utilizando anticuerpos a CD11/CD18 se observa una reducción en el tamaño del infarto junto con una mejoría en la relajación dependiente del endotelio, en el flujo coronario y en la función contráctil.

### Objetivos

- Determinar el efecto del Hu23F2G (se trata de un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une a los receptores CD11/CD18 a los leucocitos y bloquea la adhesión de los neutrófilos) en el tamaño del infarto de miocardio medido por medio de SPECT a los 5-9 días después de un infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia. Los objetivos secundarios del estudio fueron determinar el tamaño del infarto en el infarto de miocardio anterior después de angioplastia y evaluar la incidencia de fallo cardíaco, revascularización de la arteria relacionada con el infarto, rehospitalización y supervivencia a los 30 días y 6 meses.
- Investigar la seguridad de 2 dosis del Hu23F2G.
- Conocer el TIMI de las arterias responsables y no responsables del infarto.

### Criterios de inclusión

Síntomas de infarto agudo de miocardio en menos de 6 h; elevación del ST de al menos 2 mm en 2 precordiales o de 1 mm en 2 derivaciones de cara inferior con descenso del ST en 2 precordiales (o desarrollo de bloqueo de rama izquierda), edad entre 18 y 85 años, y TIMI grado 0 o 1 en el momento del cateterismo.

### Criterios de exclusión

Infarto previo, shock cardiogénico, tratamiento trombolítico administrado para este infarto, creatinina mayor de 2 mg/dl, infección bacteriana, embarazo, otras condiciones médicas que hagan imposible el seguimiento o participación en cualquier otro estudio investigacional de fármacos en los últimos 30 días.

### Diseño del estudio

Es aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; para ello 420 pacientes fueron aleatorizados a

Hu23F2G en dosis bajas (0,3 mg/kg) o dosis altas (1 mg/kg) o placebo, los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados a 1 de los 3 grupos y entonces se realizó la coronariografía. Los pacientes con TIMI grado 2-3 fueron excluidos. Aquellos con TIMI grado 0 o 1 fueron tratados con el fármaco y sometidos a angioplastia directa. El SPECT fue realizado entre los días 5 y 9. El seguimiento fue realizado a los 30 días en persona y a los 6 meses por teléfono.

### Características de los pacientes

Un total de 637 pacientes fueron aleatorizados, 420 tratados con el fármaco en estudio, 128 pacientes con la dosis baja y 139 con la dosis alta y 153 pacientes en el grupo placebo.

A los 30 días de seguimiento el 99,5% de los enfermos completaron el estudio. La media de edad fue aproximadamente de 60 años con predominio de varones (> 70%) los infartos fueron inferior en dos tercios y anterior en un tercio de los enfermos. El tiempo medio desde el inicio del dolor hasta la llegada al hospital fue de 1,66, 1,71 y 1,71 h en los grupos de dosis bajas, dosis altas y placebo, respectivamente. La media desde el inicio del dolor hasta la angioplastia fue de 3,9, 3,7 y 3,7 h respectivamente. Los tres grupos fueron bien balanceados en cuanto a infarto de miocardio previo (el 12% aproximadamente), hipertensión (50%), diabetes (20%) y revascularización previa (angioplastia o cirugía, en el 18, el 11 y el 15%, respectivamente).

La angioplastia se consideró éxito en más del 85% de los pacientes, resultando en TIMI grado 3 en más del 85% de los enfermos en cada grupo. Un porcentaje del 85% fue tratado con *stents* y la utilización de abciximab fue alta (el 73, el 68 y el 65%, respectivamente, en los 3 grupos).

### Resultados

- El tamaño del infarto por SPECT no fue estadísticamente significativo entre los grupos. Expresados como porcentaje de tamaño ventrículo izquierdo los tamaños del infarto fueron del 16, del 17,2 y del 16,5% en el grupo tratado con dosis baja, dosis alta y placebo, respectivamente. Tampoco se observaron diferencias en el tamaño del infarto cuando se analizaron los 3 grupos en pacientes con infarto anterior o con infarto inferior. El tamaño del infarto valorado por los valores del CPK tampoco fue diferente.

- La supervivencia mostró una tendencia favorable en los pacientes que recibieron el fármaco en estudio frente a placebo ( $p = 0,2$ ). La falta de significado puede haber sido debida a una muy baja mortalidad global (el 1,5% a los 30 días) en todos los pacientes del estudio (el 0,8, el 1,4 y el 3,3% en los pacientes tratados con dosis bajas, dosis altas y placebo, respectivamente).

- Los efectos secundarios del fármaco fueron infrecuentes. Se apreciaron infecciones en el 6, el 10 y el

5%, respectivamente, en los 3 grupos. Esto fue estadísticamente significativo pero todas las infecciones fueron fácilmente tratadas. La incidencia de hemorragia fue aproximadamente del 15% en cada uno de los 3 grupos, sin diferencias significativas.

### Conclusiones

1. El Hu23F2G administrado inmediatamente antes de la angioplastia es bien tolerado.
2. Con este tratamiento no se han apreciado reducciones significativas en el tamaño del infarto a los 5-9 días o disminución en el número de eventos cardíacos adversos mayores a los 30 días.
3. Los autores reconocer la posibilidad de que el estudio no haya sido diseñado con el poder suficiente como para detectar una falta de beneficio del fármaco en este estudio y que alternativamente las dosis utilizadas pueden no haber sido las más adecuadas.

## **SYMPHONY (Sibrafiban versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events post-acute cORoNArY syndromes) Trial**

### Objetivos

Establecer un régimen oral de sibrafiban como un tratamiento más efectivo y mejor tolerado que la aspirina para la prevención secundaria de eventos isquémicos en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto).

### Diseño del estudio

Multicéntrico, aleatorizado y prospectivo. Un total de 6.000 pacientes fueron incluidos con un diagnóstico de postsíndrome coronario agudo (con un riesgo moderado) y aleatorizados a aspirina 80 mg cada 12 h, altas dosis de sibrafiban (6, 4,5 o 3 mg cada 12 h basándose en el peso y en la creatinina sérica) o bajas dosis de sibrafiban (4, 5 o 3 mg cada 12 h basados en el peso y en la creatinina).

Ante la posibilidad de intervenciones percutáneas con *stent*, se tuvo previsto tratar de forma ciega con ciclopidina en el grupo aspirina y placebo en el grupo sibrafiban. Dos cambios en el protocolo fueron realizados durante el estudio. Primero en el grupo de bajas dosis de sibrafiban, una mayor incidencia de trombosis subaguda del *stent* hizo que se añadiera ciclopidina al régimen de tratamiento. Segundo, el tamaño de la muestra fue aumentado a 9.200 pacientes lo que resultó en algo más de 3.000 pacientes en cada grupo de tratamiento.

Los objetivos primarios fueron la combinación a los 90 días de muerte, infarto de miocardio o isquemia recurrente.

### Criterios de inclusión

Comienzo del síndrome coronario agudo dentro de los 7 días previos a la aleatorización; estabilización al menos 12 h (ausencia de fallo cardíaco congestivo, inestabilidad hemodinámica o dolor isquémico en curso); consentimiento informado y posibilidad de cumplir el programa de tratamiento.

### Criterios de exclusión

*Clínicos:* Enfermedad grave, tendencia a la hemorragia, cirugía mayor, accidente cerebrovascular, presión arterial elevada y problemas de dentición importantes.

*Laboratorio:* Hematócrito inferior al 30%, plaquetas de menos de 100.000, INR mayor de 1,5.

*Medicación:* Fármacos antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, esteroideos y cumarínicos.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los 3 grupos de tratamiento. La mayor parte de los pacientes fueron varones con una edad media de 60 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían historia familiar de enfermedad coronaria, hipertensión o hiperlipemia; la proporción de pacientes diabéticos fue relativamente baja (16-18%).

La adherencia al tratamiento fue alta con el 80,8% en el grupo de aspirina y más del 75% en el grupo de sibrafiban, completando en tratamiento. La duración media de tratamiento fue de 91 días y la terminación anticipada del tratamiento ocurrió en el 19% de los casos en el grupo aspirina, en el 22% en el grupo con dosis bajas y en el 17% en el grupo con dosis altas de sibrafiban. Revascularización percutánea fue realizada después de la aleatorización en el 15,8% del grupo aspirina y en el 15,5% en el grupo de bajas dosis y en el 15,6% del grupo de altas dosis de sibrafiban. Fueron implantados *stents* en el 12,1%, en el 11,4 y en el 11,8% respectivamente; el 7-8% de los pacientes del estudio fueron sometidos a cirugía coronaria.

### Resultados

El objetivo primario (muerte, infarto o isquemia recurrente) ocurrió en el 9,8% en el grupo aspirina, en el 10,06% en el grupo de dosis bajas de sibrafiban y en el 10,5% en el grupo de dosis altas de sibrafiban. El mismo patrón de efecto del tratamiento se observó al estudiar muerte e infarto (el 7 frente al 7,4 frente al 7,9%), muerte (el 1,8 frente al 2 frente al 2%) e infarto de miocardio (el 5,6 frente al 5,8 frente al 6,5%). Isquemia severa recurrente ocurrió en el 3,2% de los enfermos con aspirina frente al 2,8 y frente al 2,5% en los grupos de sibrafiban.

En los pacientes sometidos a revascularización percutánea se apreció una mayor incidencia de muerte o infarto de miocardio en el grupo tratado con dosis bajas de sibrafiban comparados con el grupo de aspirina o el

grupo de altas dosis de sibrafiban. Todas las causas de rehospitalización tendieron a ser mayores en el grupo de dosis bajas de sibrafiban comparado con el grupo de aspirina o el grupo de dosis altas de sibrafiban.

La trombosis de *stent* fue similar en los 3 grupos (el 1,7% en el grupo de aspirina, el 2,4% en dosis bajas y el 2,2% en dosis altas), pero antes de que la ciclopirdina fuera añadida al grupo de dosis bajas de sibrafiban la incidencia de trombosis fue más alta en este grupo (el 3,6 frente al 1,1% en aspirina y el 2,7% en el grupo de dosis altas de sibrafiban).

El sangrado a los 90 días fue más alto en los grupos de sibrafiban. Episodios de sangrado mayor y menor ocurrieron en el 24,6% y en el 5,7% en el grupo de dosis altas de sibrafiban, 17,7% y 5,2% en el grupo de dosis bajas y 12,6% y 3,9% en el grupo de aspirina. La incidencia de trombocitopenia severa (menor de 20.000 plaquetas) fue del 0,3% en los tres grupos. La incidencia de accidente cerebrovascular fue muy baja (menor del 1%), sin aumento de los accidentes hemorrágicos en los grupos de sibrafiban.

### Conclusiones

1. No se ha encontrado beneficio del sibrafiban sobre la aspirina sola.
2. Estos resultados sugieren actividad de los fármacos estudiados contra los eventos isquémicos.
3. La incidencia de hemorragia, particularmente episodios menores de hemorragia, es significativamente más alta con sibrafiban.
4. Los inhibidores de la alicoproteína IIb/IIIa tienen todavía que probar su validez en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.

## ELITE II (Evaluation of Losartan in The Elderly) Study – The Losartan Heart Failure Survival Study

### Antecedentes

El estudio ELITE fue diseñado para comparar losartán y captopril en pacientes mayores con disfunción sistólica en términos de seguridad y eficacia. El objetivo primario de dicho estudio fue el desarrollo de fallo renal. Un hallazgo sorprendente en este estudio fue una reducción del 46% de la mortalidad y una reducción del 64% de la muerte súbita con losartán comparado con captopril. Estos no eran los objetivos primarios del estudio y los números totales fueron bajos ( $n = 722$ ). Por ello y para clarificar esta cuestión se diseñó el estudio ELITE II.

### Objetivo

Determinar si el tratamiento con losartán es capaz de reducir la mortalidad total y la muerte súbita en

personas mayores con disfunción sistólica. El objetivo primario de este estudio fue la mortalidad total. Los objetivos secundarios fueron la muerte súbita o pacientes resucitados de parada cardíaca, hospitalizaciones, hospitalizaciones por fallo cardíaco congestivo, muerte cardiovascular e infarto de miocardio (fatal y no fatal).

### Criterios de inclusión

Edad mayor de 60 años; clase funcional de la NYHA entre II y IV; fracción de eyección menor del 40%; ausencia de tratamiento previo con inhibidores de la enzima de conversión o bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o al menos, menos de 7 días de tratamiento en los 3 meses previos.

### Diseño del estudio

Multicéntrico, aleatorizado, controlado con grupos paralelos. Un total de 3.152 pacientes fueron aleatorizados a captopril 50 mg 3 veces al día ( $n = 1.574$ ) o losartán 50 mg al día ( $n = 1.578$ ). El seguimiento fue planeado hasta que ocurrieran 510 muertes resultando en un seguimiento medio de aproximadamente 2 años. Sólo dos pacientes fueron perdidos durante el seguimiento.

### Características de los pacientes

Las características de los pacientes incluidos en los dos grupos del estudio ELITE II fueron muy similares sin diferencias significativas entre ambos grupos. La edad media fue de 71,5 años, predominantemente varones. La fracción de eyección media fue de 31% en ambos grupos con una mayoría (80%) de origen isquémico. Una cuarta parte en cada grupo estaban siendo tratados con betabloqueantes y la mitad de cada grupo tomaban digoxina. El 90% de los pacientes en cada grupo tenían insuficiencia cardíaca grado II-III de la NYHA.

### Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario (mortalidad total) entre los grupos de losartán y captopril con curvas de supervivencia superponibles. La cifra de eventos fue del 15,9% con captopril y del 17,7% con losartán ( $p = 0,16$ ). Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la muerte súbita, muerte por fracaso cardíaco, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, o muertes no cardiovasculares entre ambos grupos.

Los análisis de subgrupos no sugirieron beneficio de ningún grupo en particular con uno u otro fármaco con la excepción de los pacientes que tomaban betabloqueantes. En este pequeño grupo de pacientes hubo una relativamente mayor mejoría con captopril comparada con losartán. No existieron diferencias entre captopril y losartán en muerte súbita o parada cardíaca resucita-

da, en número de hospitalizaciones, o la combinación de la mortalidad total y de las hospitalizaciones por cualquier causa. La tolerancia fue significativamente mejor con losartán. Un número significativamente mayor de pacientes en el grupo captopril tuvieron que interrumpir el tratamiento o tuvieron efectos adversos.

### Conclusiones

1. El ELITE II no ha confirmado la hipótesis generada por el ELITE de que losartán es superior a captopril en mejorar la supervivencia en los pacientes con disfunción sistólica. No se observaron diferencias entre los grupos de captopril y losartán en términos de mortalidad total, muerte súbita o parada cardíaca resucitada o número de hospitalizaciones.

2. El ELITE II confirmó los hallazgos previos de una mejor tolerabilidad del losartán respecto al captopril.

3. En pacientes con disfunción sistólica, los inhibidores de la enzima de conversión siguen siendo de primera elección a causa de la gran cantidad de datos que apoyan su utilización. Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina pueden ser considerados como una alternativa si los inhibidores de la enzima de conversión no son tolerados.

### BEST (Beta-blockers Evaluation Survival Trial)

#### Objetivos

Evaluar el efecto de añadir betabloqueantes al tratamiento estándar en reducir la mortalidad en pacientes con fracaso cardíaco severo (clase III-IV de la NYHA).

#### Criterios de inclusión

Edad mayor de 18 años; clase III y IV de fracaso cardíaco de la NYHA; fracción de eyección menor del 35%; tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión; hasta noviembre de 1996 la digoxina fue requerida también como tratamiento.

#### Diseño del estudio

Multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, bucindolol frente a placebo. La aleatorización fue estratificada por la etiología del fracaso cardíaco (isquémico frente a no isquémico), fracción de eyección (< 20% o > 20%), sexo y raza. El bucindolol fue dosificado desde 3 a 50 ml dos veces al día (menores de 75 kg) o 100 ml dos veces al día (mayores de 75 kg) en un período de 6 a 8 semanas. Se realizaron un MUGA scan, valores de noradrenalina, radiografía de tórax y electrocardiograma basalmente, a los 3 y 12 meses. El seguimiento fue hecho a los 3, 6 y 12 meses y después cada 6 meses. El objetivo primario del estudio

fue la mortalidad total.

Los objetivos secundarios fueron mortalidad cardiovascular (fracaso cardíaco, muerte súbita o infarto de miocardio), hospitalizaciones, muerte o trasplante, fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 3 y 12 meses, incidencia de infarto de miocardio, calidad de vida y cambios en el tratamiento necesario. El seguimiento medio se planeó inicialmente que fuera 3 años. El estudio se terminó después de 2 años, en julio de 1999, a causa de las evidencias proporcionadas por otros estudios y también por el hecho de que en ese momento era evidente que no era esperable un resultado positivo. Se incluyeron un número total de 2.708 pacientes.

#### Características de los pacientes

El 78% fueron varones, el 70% de raza blanca y el 92% estaban en clase III de la NYHA, con un 8% estando en clase IV. Los grupos del estudio estaban bien balanceados. La edad media fue de aproximadamente 60 años. La etiología del fallo cardíaco fue isquémica en cerca del 60% de los pacientes en cada grupo y no isquémica en el grupo restante; un porcentaje del 34-37% de los pacientes eran diabéticos. La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de 23% en cada grupo. El 91% de los pacientes en cada grupo estaban siendo tratados con neutores de la enzima de conversión, el 92% con digoxina y el 94% con diuréticos. Hubo un porcentaje ligeramente mayor de pacientes en el grupo de bucindolol que utilizaron antiarrítmicos (el 3 frente al 2%;  $p < 0,05$ ).

#### Resultados

La mortalidad total no fue diferente entre el grupo de bucindolol y el grupo placebo (el 30,2 frente al 33%, respectivamente). Cuando se analizaron las causas de muerte se apreció una reducción del 12,5% en la mortalidad cardiovascular con bucindolol (el 24,4 frente al 27,9% en el placebo;  $p = 0,04$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a muerte súbita, muerte por fracaso cardíaco o muerte de vida e infarto de miocardio. La función ventricular izquierda en el grupo de bucindolol mejoró más que con placebo (7,3 frente a 3,3 unidades,  $p = 0,0001$ ) a los 12 meses. Las hospitalizaciones tendieron a disminuir con bucindolol, pero no alcanzaron significado estadístico. Sin embargo, las hospitalizaciones debidas a fracaso cardíaco congestivo fueron reducidas en un 16,7% en el grupo de bucindolol ( $p < 0,001$ ). La progresión a muerte o trasplante fue también reducida por el bucindolol en un 10,3% ( $p = 0,042$ ).

El análisis de los subgrupos preespecificados demostró una respuesta heterogénea al tratamiento. En los pacientes con fallo cardíaco clase III de la NYHA o con fracción de eyección mayor del 20% existió una tendencia hacia una mejoría con bucindolol pero en

pacientes con clase IV o fracción de eyección menor del 20% esta tendencia no fue apreciada. Existió una tendencia estadísticamente significativa hacia una mejoría en la supervivencia en los pacientes que no eran de raza negra.

### Conclusiones

1. Tomando una población global de pacientes con fracaso cardíaco grado III-IV, el bucindolol no mejora la supervivencia.

2. En pacientes con clase III de la NYHA, los síntomas presentaron una tendencia hacia mejor con bucindolol pero no se observó beneficio en pacientes en clase IV.

3. Los pacientes que no son de raza negra parecen beneficiarse de bucindolol en contra de lo que parece suceder con enfermos de raza negra.

4. Se necesitan más estudios para conocer que subgrupos se pueden beneficiar de betabloqueantes.

### CHAMP (Combination Hemotherapy And Mortality Prevention) Study

#### Objetivos

Demostrar un 15% de reducción en la mortalidad total en supervivientes de un infarto agudo de miocardio tratados con la combinación de aspirina y warfarina comparados con aspirina sola.

#### Diseño del estudio

Estudio clínico aleatorizado realizado en 78 hospitales en los EE.UU. Los pacientes fueron aleatorizados dentro de los primeros 14 días del infarto a aspirina 162 mg diariamente o a aspirina 81 mg diariamente más warfarina dosificada para mantener un INR entre 1,5-2,5. El objetivo primario del estudio fue la mortalidad total. Los objetivos secundarios incluyeron infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, mortalidad cardiovascular y hemorragias mayores.

#### Criterios de exclusión

Un total de 20.036 pacientes fueron estudiados y 5.059 pacientes (25%) fueron aleatorizados. Las razones más importantes para la exclusión fueron la falta de consentimiento (24%), indicaciones alternativas para warfarina (16%), comorbilidad importante (15%), riesgo de hemorragia (12%) y evaluación del paciente cuando ya se habían superado los 14 días postinfarto (5%).

#### Características de los pacientes

La media de edad fue de 62 años, siendo el 99% de los enfermos varones. Más del 50% tenían anteceden-

tes de hipertensión y el 27% eran diabéticos. La mayoría de los infartos fueron no complicados y con una fracción de eyección relativamente conservada tanto en el grupo aspirina como en el grupo de combinación de fármacos con una baja incidencia de fallo cardíaco (aproximadamente el 10%). Los infartos fueron una mezcla de infarto con onda Q (40%) e infarto sin onda Q. Aproximadamente el 30% de los infartos fueron tratados con trombolíticos en ambos grupos, el 15% con angioplastia y el 5% en cada grupo fueron sometidos a cirugía coronaria. El seguimiento medio en ambos grupos fue de 2,7 años. La terapia fue discontinuada en el 13% de los pacientes en el grupo aspirina y en el 26% en el grupo de combinación de fármacos.

### Resultados

No se apreciaron diferencias en la mortalidad total entre ambos grupos. Tampoco existieron diferencias en los objetivos secundarios como mortalidad cardiovascular e infarto agudo de miocardio, con curvas de supervivencia prácticamente superponibles. En el grupo tratado con aspirina y warfarina hubo un aumento significativo en la incidencia de sangrado mayor (0,69/100 pacientes año en el grupo aspirina y 1,25/100 pacientes año en el grupo de combinación de terapia;  $p < 0,001$ ). La hemorragia intracraneal o fatal no fue significativamente mayor en el grupo de warfarina. En ambos grupos el riesgo de hemorragia aumentó con la edad, siendo los pacientes de más riesgo aquellos mayores de 70 años.

### Conclusiones

1. En el tratamiento con warfarina y aspirina en supervivientes de un infarto agudo de miocardio no aumenta la supervivencia comparada con aspirina sola.

2. El tratamiento combinado no redujo la incidencia de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad cardiovascular.

3. La incidencia de hemorragias mayores fueron bajas en ambos grupos, aunque la combinación de warfarina y aspirina multiplicó por dos el riesgo de hemorragia fundamentalmente gastrointestinal. Las hemorragias intracraneales o mortales no fueron incrementadas con la combinación de ambos fármacos.

### RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS COMUNICADOS EN EL XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA (BARCELONA 27 DE AGOSTO AL 1 DE SEPTIEMBRE DE 1999)

Joaquín J. Alonso, Julián P Villacastín, y Xavier Bosch

Véase la edición electrónica de la REVISTA ESPAÑOLA DE

CARDIOLOGÍA en <http://www.secardiologia.es>

## CALENDARIO DE REUNIONES CIENTÍFICAS 2000

Enero 19-22, París, Francia: *X<sup>emes</sup> Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie*. Sociedad Francesa de Cardiología. 15, rue Cels. 75014 París, Francia. Tel.: 33 (0) 1 43 22 33 33. Fax: 33 (0) 1 43 22 63 61. E-Mail: [sfcardio@aol.com](mailto:sfcardio@aol.com). Fecha límite para la recepción de comunicaciones: 31 de mayo de 1999.

Enero 27-28, Getafe, Madrid, España: *XII Curso de Arritmias y Electrofisiología Clínica*. Dr. D. Francisco García-Cosío. Hospital Universitario de Getafe. 28905 Getafe (Madrid). Tel.: 916 830 781.

Febrero 4-5, Pamplona, España: *Avances en Insuficiencia Cardíaca*. Srta. Adriana. Tel.: 948 296 387.

Febrero 23-25, Madrid, España: *11<sup>th</sup> Madrid Arrhythmia Meeting y 2K Cardiac Arrhythmology*. Viajes El Corte Inglés. Doctor Zamenhof, 22. 28027 Madrid, España. Tel.: 913 205 319. Fax: 913 206 911. E-Mail: [congresos@viajeseci.es](mailto:congresos@viajeseci.es). Fecha límite para la recepción de comunicaciones: 20 de febrero del 2000.

Febrero 27-Marzo 4, Candanchú, Huesca, España: *Jornadas Aragonesas de Cardiología*. Secretaría Técnica: Rosalía de Castro, 5. 50015 Zaragoza. Tel.: 976 730 517. Fax: 976 731 479.

Marzo 8-11, Madrid, España: *VI Curso de Actualización en Cardiología Pediátrica y VII Reunión de Cardiología Pediátrica Para Enfermería*. D. Raúl Cortes. Boix y Morer, 5. 28003 Madrid. Tel.: 915 542 10/06. Fax: 915 542 108. E-Mail: [marotoe@teleline.es](mailto:marotoe@teleline.es)

Marzo 12-15, Anaheim, EE.UU.: *49<sup>th</sup> Annual Scientific Session*. American College of Cardiology. 9111, Old Georgetown Road. Bethesda, Maryland 20814-1699, USA. Tel.: 301 897 5400. Fax: 301 897 9745. Fecha límite para la recepción de comunicaciones: 3 de septiembre de 1999.

Marzo 26-30, Salvador, Bahía, Brasil: *9<sup>th</sup> International Congress On Cardiovascular Pharmacotherapy*. JZ Congressos - ISCP 2000. Rua Conde de Irajá, 260. 22271-020 Río de Janeiro, Brasil. Tel.: +55 21 286 28 46. Fax: +55 21 537 91 34. E-mail: [iscp@jz.com.br](mailto:iscp@jz.com.br)

Marzo 30-Abril 1, Málaga, España: *XXI Reunión Nacional de la Sección de Registros Gráficos y Ecocardiografía de la Sociedad Española de Cardiología*. SITECC-SLASA. Plaza Uncibay, 8, 4.º, oficina 2. 29008 Málaga, España. Tel.: 952 602 942. Fax: 952 603 823.

Abril 7-8, Murcia, España: *VIII Reunión Nacional del Grupo de Trabajo de Cardiología Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Cardiología*. Ntra. Sra. de Guadalupe 5-7. 28028 Madrid. Tel.: 917 242 370. Fax: 917 242 371. E-mail: [sec@secardiologia.es](mailto:sec@secardiologia.es)

Abril 12-15, Playa Bávaro, República Dominicana: *Encuentro Cardiológico de las Sociedades Centroamericanas y Caribeñas*. Sociedad Castellana de Cardiología. Avda. Menéndez Pelayo, 67. 28009 Madrid, España. Tel.: 915 739 830. Fax: 914 096 980.

Abril 13-15, Bilbao, España: *Reunión de la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología*. CONGREGA. Emilia Pardo Bazán, 8, 1.º izqda. 15005 A Coruña, España. Tel.: 981 121 556. Fax: 981 122 415.

Abril 17-19, Niza, Francia: *European Conference on Management of Coronary Heart Disease*. CASTLE HOUSE MEDICAL CONFERENCES. 3 Linden Close. Tunridge Wells. Kent TN4 8HH, United Kingdom. Tel.: 44 (0) 11892-539 606. Fax: 44 (0) 1892-517 773. E-mail: [cardiology@castlehouse.co.uk](mailto:cardiology@castlehouse.co.uk)

Abril 28-29, Segovia, España: *XII Simposio sobre Cardiología Geriátrica*. Sociedad Española de Cardiología. Ntra. Sra. de Guadalupe 5-7. 28028 Madrid. Tel.: 917 242 370. Fax: 917 242 371. E-mail: [sec@secardiologia.es](mailto:sec@secardiologia.es)

## NOTICIAS

### RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS COMUNICADOS EN EL XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA (Barcelona 27 de agosto a de septiembre de 1999)

### RESULTS OF THE CLINICAL TRIALS REPORTED IN THE XXI<sup>ST</sup> CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Joaquín J. Alonso\*  
Julián P Villacastín\*  
Xavier Bosch\*\*

\* Editor asociado de la Revista Española de Cardiología  
\*\* Editor Jefe de la Revista Española de Cardiología

**Dirección de correspondencia:**  
Revista Española de Cardiología  
Sociedad Española de Cardiología  
Caídos de la División Azul 20, 2º A  
28016 Madrid  
Teléfono: 91-35000026  
Correo electrónico: rec@secardiologia.es

En el XXI Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología celebrado en Barcelona del 27 de agosto al 1 de septiembre de 1999 se presentaron, bajo el epígrafe de "Hotline", los resultados de algunos estudios de especial trascendencia. En su mayoría eran ensayos clínicos sobre los aspectos más candentes de la cardiología actual. A continuación se resumen los principales hallazgos de los más importantes, tal y como fueron presentado en las sesiones del Congreso. Estos datos pueden considerarse como preliminares, ya que ninguno de ellos ha sido publicado de forma completa.

### ARTS STUDY (Arterial Revascularization Therapy Study)

Fue presentado por el Dr P.W. Serruys (Rotterdam, Holanda).

#### OBJETIVO

El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia

de la angioplastia con stent (Crown y Crossflex) con la cirugía de derivación aortocoronaria en pacientes con enfermedad multivaso. Se midió en términos de supervivencia sin eventos cardiacos y cardiovasculares mayores (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización) al año. Entre otros objetivos secundarios se realizó también un análisis de coste-eficacia al año del procedimiento.

#### MÉTODOS

El diseño del estudio fue de un ensayo clínico abierto internacional multicéntrico aleatorizado. Intervinieron 19 países de todo el mundo, pero principalmente de Europa donde participaron 54 centros. Los pacientes incluidos en el estudio debían ser candidatos, tanto a angioplastia multivaso con stent (dos lesiones en arterias epicárdicas mayores que irrigaran distinto territorio susceptibles de ser tratadas con stent), como a cirugía de derivación aortocoronaria. El cirujano y el cardiólogo intervencionista debían estar de acuerdo con la posibilidad de hacer ambos tratamientos. Se incluyeron en el estudio 1205 pacientes que fueron aleatorizados a cirugía de derivación aortocoronaria (605 pacientes) o a angioplastia con implante de stent (600 pacientes).

Las características clínicas de los pacientes fueron similares entre los dos grupos. El 76% aproximadamente de los pacientes fueron varones con una edad media de 61 años, la fracción de eyección media fue del 60% y menos del 20% de los pacientes fueron diabéticos (16% en el grupo quirúrgico y 19% en asignado a angioplastia con stent). En un tercio de los pacientes se indicó la revascularización en el contexto de angina inestable (cirugía: 35%, angioplastia: 37%).

#### RESULTADOS:

El 97% de los pacientes asignados a angioplastia con stent y el 95% de los pacientes del grupo aleatorizado a cirugía siguieron el tratamiento de acuerdo con la aleatorización. El número de lesiones tratadas en el grupo de angioplastia y el número de anastomosis distales realizados en el grupo quirúrgico fue similar (2.7%). La mortalidad (cirugía: 2.8%, angioplastia: 2.5%), la incidencia de infarto de miocardio (cirugía: 4%, angioplastia: 5.3%) y accidente cerebrovascular (cirugía: 2%, angioplastia: 1.7%) al año del procedimiento fueron similares. Sin embargo, la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización al año fue superior en el grupo aleatorizado a angioplastia que en el quirúrgico (angioplastia en el seguimiento: 12.2 versus 3%, cirugía en el seguimiento: 4.7 versus 0.5%) de forma que, aunque, la proporción de pacientes sin eventos irreversibles (muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) al año fue similar (cirugía: 91.2%, angioplastia: 90.5%), la de pacientes libres de eventos cardiovasculares mayores al año fue significativamente superior en los pacientes tratados con angioplastia en relación a los tratados quirúrgicamente (87.8%

versus 73.3%,  $p < 0.001$ ; diferencia del 14%).

El coste medio de la angioplastia fue de 6464 euros y el de la cirugía coronaria de 10.742 euros (4278 euros más barata la angioplastia coronaria multivaso,  $p < 0.001$ ). En el seguimiento durante el primer año el coste medio fue mayor en el grupo percutáneo (4216 euros) que en el tratado con cirugía (2903 euros,  $p < 0.001$ ). De forma que el coste total medio al año de la angioplastia multivaso fue de 10680 euros y el de la cirugía de 13645 euros ( $p < 0.001$ ) con un ahorro total de 2.965 euros. Considerando que la supervivencia libre de eventos al año fue del 73,7% en los pacientes tratados con angioplastia y del 87,8% en los tratados con cirugía, el análisis coste/eficacia mostró que el coste medio de un paciente libre de eventos al año asignado a angioplastia fue de 14.497 euros y el un paciente quirúrgico de 15.547 euros ( $P < 0,001$ ).

El Dr. Serruys, tras terminar la presentación de los resultados de este estudio, comparó estos con los del estudio CABRI. Este ensayo clínico que comparaba la angioplastia con balón en la enfermedad multivaso con los cirugía. Al año del procedimiento la supervivencia libre de eventos mayores en los pacientes tratados quirúrgicamente fue del 90,8% en el estudio CABRI y del 89,4% en el ARTS (cifras muy similares), sin embargo, en los tratados con angioplastia la supervivencia libre de eventos mayores fue del 68,8% en el CABRI y del 75,2% en el ARTS (6,4% mayor).

#### CONCLUSIONES

El Dr. P. Serruys concluyó:

1. Este estudio en el que se realizó angioplastia con stent en pacientes con enfermedad coronaria multivaso muestra una drástica reducción en la diferencia de eventos cardiovasculares mayores a los 12 meses del procedimiento entre la técnica quirúrgica y percutánea del 30-40% o más en los estudios BARI, GABI, RITA, EAST o CABRI a sólo un 14% en el estudio ARTS.
2. La incidencia de los tres eventos clínicos mayores "irreversibles" (muerte, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio) fue similar (9,5 versus 8,8%) para ambas técnicas de revascularización.
3. La necesidad de nuevos procedimientos de revascularización al año tras angioplastia con stent en los pacientes vivos que no desarrollaron un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular es un 13% más alta que tras cirugía coronaria.
4. Los pacientes con enfermedad de dos o tres vasos no tuvieron una supervivencia libre de eventos diferente tras cirugía (89,5 versus 87,4%) o tras angioplastia con stent (72,4 versus 73,4%).
5. El coste del procedimiento inicial es 4278 euros más barato con angioplastia con stent que con cirugía. Parte de este ahorro inicial se pierde debido a una mayor necesidad de procedimientos de revasculari-

zación en el seguimiento. Al año de seguimiento el ahorro neto es de 2,965 euros por paciente aleatorizado a angioplastia con stent.

6. El ahorro y el carácter menos invasivo de la angioplastia con stent debe ser sopesado con un riesgo superior (14%) de necesitar procedimientos adicionales de revascularización (fundamentalmente re-angioplastia).

#### BETA INTRACORONARY RADIATION FOR THE PREVENTION OF RESTENOSIS. DOSE FINDING STUDY.

Fue presentado por el Dr. V. Verin (Ginebra, Suiza).

#### OBJETIVOS:

Determinar el efecto de la aplicación sobre una lesión (inmediatamente después de su dilatación) de una dosis de radiación Beta ( $^{90}\text{Y}$ ) de 9, 12, 15 o 18 Gy a 1 mm de profundidad en la prevención de reestenosis tras una angioplastia con balón de una lesión "de novo". El efecto se midió mediante el análisis del diámetro luminal mínimo, determinado por cuantificación automática de bordes, a los 6 meses. Objetivos secundarios fueron evaluar la seguridad de la técnica y su operatividad.

#### MÉTODOS

El diseño del estudio fue el de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (5 centros europeos) para investigar la dosis óptima. Durante el periodo comprendido entre octubre de 1997 y febrero de 1999, 181 pacientes sometidos a angioplastia fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos diferentes (45 pacientes por grupo) que únicamente se diferenciaban en la dosis de radiación: 9, 12, 15 y 18 Gy. Tras la angioplastia con balón (se utilizó stent en el 28% de los pacientes por resultado subóptimo), se introducía una fuente de radiación beta (Sistema Boston Scientific/Schneider) con la dosis correspondiente de cada grupo. Se incluyeron pacientes de más de 50 años, con angina (36% con angina inestable) en los que se indicó el tratamiento de sólo una lesión "de novo" de longitud no superior a 15 mm situado en un segmento arterial de 2,5-4 mm.

#### RESULTADOS

En el momento de la presentación en el Congreso Europeo el seguimiento angiográfico era del 85% (154 pacientes). No hubo diferencias en los parámetros basales clínicos y angiográficos, ni en las características del procedimiento entre los 4 grupos. Hubo un efecto favorable sobre los parámetros que definen la reestenosis a medida que se incrementaba la dosis de radiación. La pérdida tardía y el índice de pérdida fueron significativamente inferiores en los grupos en los que se aplicaron dosis de 15 y

18 Gy. La pérdida neta en el seguimiento al 6º mes fue de 0.35 mm en el grupo de 9 Gy, de 0.16 mm en el de 12 Gy y de 0.19 mm en el de 15 Gy. En el grupo de 16 Gy hubo una ganancia neta de 0.009 mm (p=0.006). La incidencia de reestenosis (definición dicotómico según el criterio de estenosis ( 50%) fue del 28, 16, 18 y 8% respectivamente (p=0.04) y el diámetro luminal mínimo en el seguimiento fue de 1.68, 1.82, 1.82 y 2.09 mm (p<0.006 entre el grupo 18 Gy. y el de 9 Gy. El efecto favorable fue más evidente en los pacientes tratados sólo con Balón que en los que precisaron el implante de un stent. En cuanto a los resultados clínicos, un paciente murió, 4 desarrollaron un infarto de miocardio, 3 precisaron cirugía y 15 una nueva angioplastia. La supervivencia libre de eventos cardiacos adversos mayores fue del 88.4% y la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización a la lesión tratada del (8.3%).

**CONCLUSIONES.**

La utilización de radiación ( intracoronaria produce un efecto favorable sobre el proceso reestenótico significativo y dosis dependiente. El uso del sistema de Boston Scientific/Schenider es operativo y seguro con una supervivencia libre de eventos a los 6 meses del 88.4%. Estos datos sugieren que la radiación beta puede mitigar el problema de la reestenosis post-angioplastia con balón.

**ESTUDIOS BAAS (Balloon Angioplasty And Anticoagulation Study)**

Presentado por el Dr. J. M. Ten Berg (Nieuweigen, Holanda).

**OBJETIVOS:**

Comparar en pacientes sometidos a angioplastia con balón la eficacia de dos regímenes de tratamiento antitrombótico: 300 mg de aspirina la día más anticoagulación con cumarínicos iniciada 1 semana antes de la angioplastia y mantenida durante 6 meses versus 300 mg de aspirina al día y anticoagulación con heparina sólo en el procedimiento. La eficacia se midió en términos de supervivencia libre de eventos mayores (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o necesidad de nueva revascularización) al año del procedimiento. Se evaluó, también, la incidencia de hemorragias mayores y complicaciones vasculares.

**MÉTODOS.**

Ensayo clínico aleatorizado monocéntrico. Entre marzo de 1996 y noviembre de 1998 se evaluaron 1354 pacientes consecutivos con isquemia coronaria, estenosis > 50% en una arteria coronaria e indicación de angioplastia coronaria. Se incluyeron, finalmente 1058 pacientes (528 en el grupo de aspirina y 530 en el grupo de aspirina y anticoagulación). Las principales causas de exclusión fue la contraindicación de tratamiento con aspirina o cumarí-

nicos, no otorgar el consentimiento o la tener lesiones “BENESTENT-like” en los que se indicó la implantación electiva de un stent. El protocolo de retirada del introduccion fue similar en los dos grupos: compresión mecánica inguinal durante 1 hora seguida de vendaje compresivo durante 12 horas.

**RESULTADOS.**

Las características clínicas y angiográficas de ambos grupos fueron similares. Se trataron 751 lesiones en el grupo de aspirina y 778 lesiones en el de anticoagulación más aspirina. En este último grupo el INR pre-angioplastia fue de 2.7 ( 1.1 (65% de los pacientes en el rango requerido) y el INR medio en el seguimiento de 3.0(1.1 (85% de los pacientes en el rango requerido): El 35% de los pacientes del grupo de aspirina más anticoagulación y el 34% de los pacientes del grupo de aspirina precisaron el implante de un stent. La incidencia de eventos adversos mayores y la supervivencia libre de eventos mayores se muestra en la tabla:

**Grupo AAS + anticoagulación  
Grupo AAS  
Riesgo relativo  
(IC al 95%)**

**30 DÍAS**

<b>Mortalidad</b>	0.4 %
	0.6%
<b>Infarto de miocardio</b>	2.6%
	4.0%
<b>Accidente cerebro vascular</b>	0.1%
	0.0%
<b>Cirugía coronaria</b>	0.6%
	0.6%
<b>Re-angioplastia</b>	2.5%
	4.4%
<b>Cualquier evento mayor</b>	3.4%
	6.4%
	0.53 (0.30-0.92)

**1 AÑO**

<b>Mortalidad</b>	0.8%
	0.6%
<b>Accidente cerebrovascular</b>	0.4%
	0.6%
<b>Infarto de miocardio</b>	0.0%
	0.0%

**Revascularización lesión diana**

10.6%

14.3%

**Cualquier evento**

11.6%

15.1%

0.77 (0.56-1.05)

**Supervivencia sin eventos (kaplan-Meier)**

86%

80%

0.71 (0.54-0.93)

El beneficio se observó tanto en los pacientes que sólo fueron tratados con angioplastia con balón, como en los que precisaron el implante de un stent.

La incidencia de hemorragias mayores o pseudoaneurismas fue del 3.2% en el grupo asignado a aspirina más anticoagulación y del 1% en el grupo tratado sólo con aspirina (riesgo relativo de 3.39, intervalo de confianza al 95%: 1.26-9.11).

**CONCLUSIONES.**

El tratamiento anticoagulante con cumarínicos iniciado antes de la angioplastia con balón y continuado durante 6 meses asociado al uso estándar de aspirina reduce las complicaciones iniciales y tardías tras la angioplastia con balón a expensas de un pequeño incremento de las complicaciones hemorrágicas y vasculares.

**ESTUDIO ARTIST (Angioplasty versus Rotablation for the Treatment of diffuse In-Stent Restenosis)**

El estudio ARTIST fue presentado por el Dr. J. Vom Dahl (Aachen, Dinamarca).

**OBJETIVO.**

Comparar la eficacia de dos estrategias de tratamiento en pacientes con reestenosis intra-stent: angioplastia con balón o aterectomía con Rotablator.

**MÉTODOS**

Ensayo clínico, muticéntrico y aleatorio. Se incluyeron pacientes con reestenosis intra-stent de 10-50 mm de longitud sintomáticos por angina o con isquemia demostrada. El stent debía haber sido implantado hacía más de 3 meses con un balón de 2.5-4 mm de diámetro. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con angioplastia con balón (146 pacientes) o a aterectomía con Rotablator (152 pacientes).

**RESULTADOS**

Las características clínicas fueron similares entre los dos grupos. El intervalo entre la implantación del stent y la angioplastia con balón o Rotablator fue de  $6.7 \pm 3.2$  meses en los pacientes asignados a tratamiento con balón y de

$7.0 \pm 4.4$  meses en los asignados a tratamiento con Stent. La longitud media de la lesión (Balón:  $27.1 \pm 15.7$  mm, Rotablator:  $25.4 \pm 13.8$  mm), el diámetro de referencia de la arteria (Balón:  $2.65 \pm 0.4$ , Rotablator:  $2.63 \pm 0.45$ ) y el diámetro luminal mínimo (Balón:  $0.53 \pm 0.31$  mm, Rotablator  $0.54 \pm 0.31$  mm) fueron similares en los dos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en la tasa de éxito angiográfico (balón: 88%, Rotablator: 89%); pero si una mayor incidencia en los pacientes asignados a tratamiento con Rotablator de complicaciones en el laboratorio de hemodinámica (espasmo coronario, fenómeno de "no reflujo" y arritmias) (30.9% versus 15.8%,  $p=0.02$ ) y de complicaciones hospitalarias (muerte, cirugía coronaria, infarto de miocardio, re-angioplastia, taponamiento y complicaciones vasculares) (7% versus 14%,  $p=0.04$ ). En los resultados a largo plazo presentados en la sesión también se observó una evolución más desfavorable en los pacientes con reestenosis "intra-stent" tratados con Rotablator: mayor incidencia de eventos (20.4% versus 8.9%,  $p=0.005$ ) y de nuevos procedimientos de revascularización (48% versus 36%,  $p=0.06$ ) al final de los seis meses de seguimiento. Se obtuvo seguimiento angiográfico en el 91% de los pacientes tratados con angioplastia con balón y en el 94% de los pacientes asignados a Rotablator. La incidencia de reestenosis (65% versus 51%,  $p=0.04$ ) y oclusión del vaso tratado (7% versus 1.4%,  $p=0.004$ ) fue significativamente superior los pacientes tratados con Rotablator que en los tratados con Balón y la pérdida neta también mayor (0.92 mm versus 0.68 mm,  $p=0.008$ ).

**CONCLUSIÓN:**

El tratamiento con aterectomía rotacional de la reestenosis "intra-stent" se asocia a una peor evolución clínica y inicial y tardía, así como a un incremento de la incidencia de reestenosis. Por tanto la angioplastia con balón parece ser superior al Rotablator, tanto desde un punto de vista clínico como angiográfico, en el tratamiento de la reestenosis "intra-stent".

**ESTUDIO PRAGUE**

Fue presentado por el Dr. P. Widimski (Praga, Republica Checa).

**OBJETIVOS:**

Evaluar la eficacia de tres estrategias distintas de tratamiento del infarto agudo de miocardio transmural en centros que no disponen de angioplastia primaria:

1. Trombolisis con estreptoquinasa (estrategia SK solo)
2. Trombolisis con estreptoquinasa seguido de traslado a un centro con laboratorio de hemodinámica para relizar inmediatamente una angioplastia (estrategia SK + ACTP).
3. Traslado sin efectuar trombolisis a un centro con capacidad de realizar angioplastia primaria para efectuar

tuarla inmediatamente después de su llegada (estrategia ACTP).

También fue un objetivo importante del estudio evaluar la seguridad del transporte del infarto agudo de miocardio en fase aguda.

**MÉTODOS.**

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, nacional. Intervinieron en el estudio 14 centros de la República Checa sin capacidad de hacer angioplastia primaria del infarto agudo de miocardio, y tres centros dotados con laboratorio de hemodinámica y posibilidad de hacer angioplastia primaria. Se incluyeron en el estudio pacientes consecutivos con infarto de miocardio con ascenso del ST y menos de 6 horas de evolución a la llegada a cualquiera de los 14 hospitales sin angioplastia primaria. Fue motivo de exclusión de la aleatorización si, por motivos logísticos, no se podía iniciar el transporte en 30 minutos. Noventa y nueve pacientes fueron asignados a la estrategia SK, 100 a la estrategia SK más ACTP y 101 pacientes a la estrategia ACTP.

**RESULTADOS**

La distancia entre el hospital de referencia y el hospital con angioplastia primaria osciló entre 5 y 74 km. Se trasladaron un total de 201 pacientes y no se produjo ninguna muerte, ni durante el traslado, ni en los 30 minutos siguientes. La principales complicaciones que acaecieron durante este fueron: 2 pacientes que deterioraron su situación clínica pasando de Killip II a Killip IV y 2 pacientes que presentaron fibrilación ventricular. Si asumimos que la reperfusión con estreptoquinasa se produce a los 60 minutos el tiempo de isquemia total fue de 192 minutos para la estrategia SK, 220 minutos para la SK más ACTP y de 215 minutos para la estrategia de angioplastia primaria. En cuanto a los resultados clínicos en el seguimiento a los 30 días, tanto la mortalidad (SK: 14%, SK + ACTP: 12%, ACTP: 7%, p= NS), la tasa de reinfarto (SK:10%, SK + ACTP: 7%, ACTP: 1%, p= 0.03) y la incidencia del evento combinado muerte, reinfarto y accidente cerebrovascular (SK: 23%, SK + ACTP: 15%, ACTP: 8%, p < 0.02) fueron inferiores en el grupo tratado con angioplastia primaria.

**CONCLUSIONES:**

En este primer estudio en que se evaluó el efecto del transporte de un infarto agudo de miocardio para realizar una angioplastia primaria se ha mostrado que este parece ser seguro y útil. La combinación de trombolisis con streptoquinasa y angioplastia no contribuye a mejorar los resultados del tratamiento aislado con estreptoquinasa. Los mejores resultados se obtuvieron con la estrategia de traslado y angioplastia primaria sin trombolisis.

**ESTUDIO SYMPHONY I**

Presentado por el Dr. Eric Topol

**OBJETIVOS**

Evaluar la eficacia de un antagonista de los receptores de

la glicoproteína IIb-IIIa (sibrafiban), de administración oral, en el tratamiento del síndrome coronario agudo. Para ello los pacientes fueron divididos en tres grupos de tratamiento. A un grupo se le administró sibrafiban a dosis bajas sin aspirina, a otro dosis altas, también sin aspirina, y se utilizó un tercer grupo para comparación formado por pacientes tratados sólo con aspirina. La eficacia se evaluó mediante el análisis de un objetivo triple, compuesto por la incidencia a los 90 días de muerte, infarto de miocardio (definido con el uso de criterios clínicos, enzimáticos [CK y CK-MB] y electrocardiográficos) e isquemia recurrente severa que determina la necesidad de revascularización urgente.

**MÉTODOS**

Ensayo multicéntrico, internacional (participaron 33 países) y aleatorizado en el que se incluyeron 9233 pacientes entre el 9 de agosto de 1997 y el 15 de octubre de 1998. Fueron asignados al grupo de aspirina 3074 pacientes, al grupo de bajas dosis de sibrafiban 3080 pacientes y al grupo de dosis alta de sibrafiban 3015 pacientes. Se incluyeron pacientes con síndrome coronario agudo dentro de los 7 primeros días de evolución, pero que debían llevar al menos 12 horas estables. La definición de síndrome coronario agudo exigía la existencia de dolor torácico de más de 20 minutos de duración con alteraciones del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierda de nueva aparición y elevación de la CK-MB o la troponina. Todos los pacientes recibieron heparina durante la fase aguda. La dosis de sibrafiban, tanto en el grupo de dosis baja como en el de dosis alta, se ajustó en función del peso y la función renal de acuerdo a un nomograma.

**RESULTADOS.**

No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en la incidencia del objetivo primario (combinación de muerte, reinfarto e isquemia recurrente severa), ni en la mortalidad, incidencia de infarto, isquemia recurrente que precisa revascularización, ni en la incidencia del evento combinado muerte y reinfarto (ver tabla). Sin embargo la incidencia de complicaciones hemorragias fue significativamente mayor en los pacientes asignados a tratamiento sibrafiban, de forma dosis dependiente (ver tabla)

**Gr. Aspirina**

**Gr. Dosis baja sibrafiban**

**Gr. Dosis alta sibrafiban**

**Número de pacientes**

3.074  
3.080  
3.015

**Incidencia de muerte, infarto e isquemia recurrente**

9.8%  
10.1%  
10%

**Mortalidad**

1.8%

	2%
	2%
<b>Infarto de miocardio</b>	
	5.6%
	5.8%
	6.5%
<b>Muerte + infarto de miocardio</b>	
	7%
	7.4%
	7.9%
<b>Isquemia recurrente</b>	
	3.2%
	2.8%
	2.5%
<b>Complicación hemorrágica mayor</b>	
	3.9%
	5.2%
	6.5%

Tras la exposición del estudio SYMPHONY el Dr. E. Topol presentó un meta-análisis de los resultados de los tres ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de los inhibidores la glicoproteína IIb-IIIa: SYMPHONY, OPUS TIMI-16 (orfiban) y EXCITE (sibrafiban). Este meta-análisis, aunque su interpretación debe ser cautelosa al haberse ensayado los distintos fármacos en situaciones diferentes, mostró que estos fármacos aumentaba la incidencia de muerte, infarto de miocardio y complicaciones hemorrágicas.

#### CONCLUSIONES

El Dr. E. Topol concluyó que los resultados del estudio SYMPHONY demuestran que el sibrafiban no es superior a la aspirina en el tratamiento que se realiza post-síndrome coronario agudo.

#### ESTUDIO LIDO

Presentado por el Dr. F. Follath (Zurich, Suiza).

##### OBJETIVOS

Evaluar la eficacia de un nuevo fármaco (levosimendan) que sensibiliza los canales del calcio y favorece la apertura de los canales del potasio en pacientes con insuficiencia cardiaca grave. La eficacia se evaluó en términos de porcentaje de pacientes, que tras 24 horas de infusión intravenosa del fármaco, aumentaban más del 30% el índice cardiaco y disminuían un 25% la presión capilar pulmonar sin la necesidad de un mayor soporte inotrópico.

##### MÉTODOS

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado. Los pacientes incluidos debían tener una disfunción sistólica grave (fracción de eyección media del 20%, índice cardiaco medio de 1.9 l/min/m<sup>2</sup>, presión capilar pulmonar media de 25 mmHg) y estar bajo soporte inotrópico intravenoso. Participaron 203 pacientes, 103 fueron aleatori-

zados a tratamiento con levosimendan y 100 a tratamiento con dobutamina (grupo control). El levosimendan fue administrado en forma de bolo seguido de infusión continua con dosificación progresiva. Los datos se obtuvieron a las 24 horas de iniciada la infusión.

#### RESULTADOS

El objetivo primario (aumento del índice cardiaco en más del 30% con disminución de la presión capilar pulmonar media de al menos un 25%) fue alcanzado en el 28% de los pacientes tratados con levosimendan y en el 15% de los pacientes asignados a infusión de dobutamina (p=0.022). A las 24 horas habían fallecido 3 pacientes del grupo dobutamina y ninguna del grupo tratado con levosimendan y a los 180 días el 38% y el 26% (p=0.03).

#### CONCLUSIONES.

En pacientes con insuficiencia cardiaca severa que precisan soporte inotrópico intravenoso, la infusión durante 24 horas de levosimendan es superior a la dobutamina a corto y medio plazo. A la espera de nuevos estudios, el efecto de este nuevo fármaco es prometedor.

#### ESTUDIO DECREASE

Presentado por el Dr. Poldermans (Rotterdam, Holanda).

##### OBJETIVOS

Evaluar el efecto del tratamiento perioperatorio con bisoprolol en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca de alto riesgo que tienen isquemia miocárdica severa reversible. El efecto se midió en términos de incidencia de muerte e infarto de miocardio a los 30 días.

##### MÉTODOS

Ensayo clínico aleatorio controlado. Se incluyeron 112 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía no cardiaca de alto riesgo y que tenían un ecocardiograma de estrés con dobutamina positivo sugerente de isquemia miocárdica grave y reversible. Fueron aleatorizados a tratamiento con placebo o con bisoprolol antes, durante o después de la cirugía no cardiaca. Se excluyeron los pacientes con enfermedad de 3 vasos, los que ya estaban en tratamiento con betabloqueantes y los que tenían anomalías extensas de la motilidad ventricular izquierda en reposo.

##### RESULTADOS.

La incidencia de la combinación de muerte e infarto de miocardio a los 30 días de la cirugía fue significativamente inferior en los pacientes asignados a tratamiento con bisoprolol (2%) que en los que no recibieron este tratamiento (18%, P=0.01). Esta importante diferencia determinó que el Comité correspondiente del estudio lo suspendiera prematuramente.

##### CONCLUSIONES.

Los pacientes con isquemia miocárdica reversible que van a ser sometidos a cirugía no cardiaca de alto riesgo se benefician del tratamiento perioperatorio con bisoprolol si no estaban previamente con tratamiento betablo-

queante.

**ESTUDIO HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)**

Considerando la importancia del estudio, la duración de la presentación superó el tiempo usual e intervinieron el Dr. S. Yusuf (Hamilton, Ontario, Canada), el Dr. P Sleight (Oxford, Gran Bretaña) y el Dr. G. Dagenais (Montreal, Quebec, Canada).

**OBJETIVOS**

Evaluar si el uso del inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) ramipril a una dosis igual o superior a 10 mg al día comparado con placebo o si la vitamina E de origen natural (200 U. I. al día) comparada con placebo reducen los eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo de desarrollarlos.

El objetivo primario era comparar la incidencia de muerte cardiaca, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a los 5 años.

Los objetivos secundarios fueron la evaluación a los 5 años de la :

1. Mortalidad total y mortalidad cardiovascular.
2. Desarrollo de nefropatía grave o necesidad de diálisis entre los pacientes diabéticos.
3. Hospitalización por insuficiencia cardiaca (sólo en la rama ramipril o placebo).
4. Angina inestable que requiera hospitalización.
5. Incidencia de procedimientos de revascularización cardiovascular (cirugía coronaria, angioplastia coronaria o vascular periférica, endarterectomía carotídea, cirugía vascular periférica o amputación por isquemia).
6. Incidencia de cáncer (sólo para la rama de tratamiento con vitamina E)

**METODOS.**

Es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, doble ciego y aleatorizado con un diseño factorial 2 por 2. Participaron más de 250 centros (129 centros en Canada, 27 en Estados Unidos, 76 centros en 14 países de Europa, 3 centros en dos países de Sudamérica y 5 centros en México). Los criterios de inclusión fueron: pacientes con riesgo cardiovascular elevado (riesgo superior al 5% anual de un evento cardiovascular mayor como infarto de miocardio, muerte de origen cardiovascular o accidente cerebrovascular). Por ellos se incluyeron pacientes de edad igual o superior a 55 años con evidencia de enfermedad vascular, enfermedad coronaria previa, accidente cerebrovascular previo, enfermedad vascular periférica o diabetes con al menos un factor de riesgo coronario. Se excluyeron a los pacientes con alergia conocida a los IE-CAs o la vitamina E, insuficiencia cardiaca o fracción de eyección disminuida. Participaron en el estudio un gran número de pacientes (9.451). Las características de los pacientes son las típicas de la población de alto riesgo cardiovascular: edad media de 66 años, 27% de los pa-

cientes eran mujeres, tenían enfermedad coronaria el 80% de los pacientes, enfermedad vascular periférica el 44%, enfermedad cerebrovascular el 11%, hipertensión arterial el 53%, hipercolesterolemia el 66% y diabetes el 38% de los pacientes. Un 76% de los pacientes incluidos estaban en tratamiento con aspirina, un 47% con antagonistas del calcio, un 40% con betabloqueantes, un 29% con hipolipemiantes y un 15% con diuréticos. El día 23 de marzo de 1999, el Data and Safety Monitoring Board interrumpió el estudio prematuramente. El tiempo medio de seguimiento fue de 4.5 años

**RESULTADOS**

Los resultados de los pacientes aleatorizados a tratamiento con ramipril o placebo se exponen en la siguiente tabla.

**RAMIPRIL**

**PLACEBO**

**P**

**Número de pacientes**

4.645

4.652

**Objetivo primario (muerte cardiaca, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)**

13.9%

17.9%

<0.001

**Mortalidad**

10.3%

12.2%

0.003

**Muerte de origen cardiovascular**

6%

8%

0.0002

**Infarto de miocardio**

9.8%

12%

0.005

**Accidente cerebrovascular**

3.3%

4.8%

0.005

**Muerte no cardiovascular**

4.3%

4.2%

NS

**Procedimientos revascularización**

16%

18.4%

0.001

**Angina inestable**

12.1%

12.3%

NS

Por tanto, el ramipril redujo la mortalidad por cualquier causa un 17% (intervalo de confianza [IC] al 95% 6-25%,  $p=0.004$ ) y la reducción del riesgo de infarto de miocardio fue de un 20%, la de procedimientos de revascularización de un 13%, la de desarrollo de insuficiencia cardiaca de un 22% y la reducción de riesgo de accidente cerebrovascular de un 32%. El efecto beneficioso del tratamiento con ramipril fue especialmente interesante en los diabéticos, en los que se redujo la mortalidad un 25% y en los pacientes con fracción de eyección normal (la mitad de los pacientes del estudio) donde el evento combinado primario se redujo del 18.3% en el grupo placebo al 13.6% en los pacientes tratados con ramipril (27% de reducción de riesgo,  $p=0.0002$ ). También fue muy importante el hecho de que se redujo un 30% la aparición de nueva diabetes. Por otro lado, el tratamiento con vitamina E (4761 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con esta vitamina y 4780 a placebo) no afectó la evolución de los pacientes en ninguno de los eventos especificados importantes.

**CONCLUSIONES.**

El tratamiento con más de 10 mg de ramipril al día, pero no con vitamina E, reduce significativamente la incidencia de muerte total y cardiovascular, de infarto de miocardio, de accidente cerebrovascular, aparición por primera vez de insuficiencia cardiaca o diabetes y la necesidad de procedimientos de revascularización en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares.

**ESTUDIO MOXCON**

Presentado por el Dr. J.N. Cohn (Minneapolis, Estados Unidos)

**OBJETIVOS Y DISEÑO**

Es un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo y doble ciego cuyo objetivo es comparar en pacientes con insuficiencia cardiaca el efecto de la administración de una forma de liberación lenta de la moxonidina. La moxonidina es un derivado imidazólico utilizado como hipotensor de acción central y que ha demostrado su capacidad para reducir los niveles circulantes de norepinefrina en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional II-IV.

**MÉTODOS**

Se incluyeron en el estudio 1933 pacientes con insuficiencia cardiaca, de los cuales el 86% estaba en tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, el 96% con diuréticos, el 65% con digoxina y el 1.2% con betabloqueantes. Estos pacientes fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con moxonidina o placebo.

**RESULTADOS.**

Aunque se observó una significativa reducción de los niveles de norepinefrina en los pacientes asignados a trata-

miento con moxonidina, la mortalidad tras 4 meses fue significativamente superior en esta rama (5.3 frente a 3.1%,  $p=0.005$ ). Este exceso de mortalidad en el grupo con moxonidina obligó al patrocinador del estudio a suspenderlo. La mayor mortalidad fue debido a mayor número de muertes súbitas, infartos de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva.

**CONCLUSIÓN.**

El tratamiento con moxonidina en los pacientes con insuficiencia cardiaca grado II-IV se asocia con un incremento de la mortalidad.

**ESTUDIO WASH (Warfarin Aspirin Study in Heart failure)**

Presentado por el Dr. J.G. F. Cleland (Cottingham, Gran Bretaña)

**OBJETIVOS Y DISEÑO.**

Ensayo clínico exploratorio aleatorizado y multicéntrico en el que han participado 17 centros de Gran Bretaña y 3 centros de Estados Unidos.

El objetivo principal del estudio es conocer el efecto del tratamiento anticoagulante crónico o el tratamiento con aspirina sobre la incidencia de un evento combinado formado por muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

**MÉTODOS.**

Se incluyeron 279 pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección inferior al 35% (90% en tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina) que fueron aleatorizados a tratamiento con 300 mg de aspirina (91 pacientes), anticoagulación con dicumarínicos intentando conseguir un INR de 2.5 (89 pacientes) y un grupo control que no incluía tratamiento antitrombótico o anticoagulante alguno (99 pacientes).

**RESULTADOS.**

Los resultados a los 27 meses se resumen en la tabla:

	Grupo control	Grupo aspirina	Grupo anti-coagulación	P
<b>Número de pacientes</b>				
				99
				91
				89
<b>Mortalidad</b>				21%
				30%
				25%
				NS
<b>Infarto de miocardio</b>				7%
				9%
				3%
				NS
<b>Accidente cerebrovascular</b>				

	2%
	2%
	0%
	NS
<b>Evento combinado (muerte + infarto + accidente cerebrovascular)</b>	
	27%
	32%
	26%
	NS
<b>Necesidad de hospitalización</b>	
	48%
	58%
	42%
	0.05
<b>Hospitalización de causa cardiovascular</b>	
	22%
	49%
	21%
	<0.05

La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue similar y baja en los tres grupos (0%, 1% y 4% respectivamente,  $p=NS$ ), pero la sintomatología gastrointestinal fue más frecuente en los pacientes que tomaban aspirina.

**CONCLUSIONES.**

Aunque el ensayo tiene un escaso poder estadístico por el escaso número de pacientes incluidos, se puede decir que, ni la aspirina ni la anticoagulación han mostrado capacidad de reducir la incidencia de muerte, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio; aunque, el tratamiento anticoagulante crónico ha disminuido la necesidad de hospitalización y la aspirina ha incrementado los eventos gastrointestinales. A raíz de estos resultados se ha iniciado un megaensayo con el mismo diseño en el que se pretende incluir más de 4000 pacientes.

**ESTUDIO PRISM. Análisis según los niveles de troponina.**

Presentado por el Dr C. W. Hamm (Bad Nauheim, Alemania)

**DISEÑO Y OBJETIVOS**

El estudio PRISM analizó la evolución de 3.232 pacientes con angina inestable que recibían aspirina asignados en las primeras 24 horas y de forma aleatoria (ensayo clínico) a tratamiento estándar con heparina o a tratamiento con tirofiban (un inhibidor de la glicoproteína IIb-IIIa de las plaquetas de uso intravenoso). Los pacientes asignados a tratamiento con tirofiban tuvieron una reducción de la mortalidad del 30% ( $p=0.02$ ). El objetivo del estudio presentado por el Dr. Hamm en el Congreso Europeo fue evaluar si los niveles de troponina T o I permiten identificar a los pacientes con angina inestable que más se be-

nefician del tratamiento con tirofiban.

**MÉTODOS.**

Se analizaron los 2240 pacientes en los que se realizaron determinaciones de troponina. Las características de los pacientes asignados a heparina o tirofiban fueron similar y el 28 y 29% tuvieron niveles patológicos de troponina (Troponina T > 0.1ug/l).

**RESULTADOS.**

El estudio mostró que el tirofiban fue sólo efectivo en los pacientes con troponina T elevada, de forma que la incidencia de eventos isquémicos a los 30 días fue del 12.2% en los pacientes tratados con heparina y del 3.8% en los que recibieron tirofiban ( $p<0.001$ ); mientras que los pacientes con troponina negativa la incidencia fue similar (5.0% frente a 5.7%,  $P=0.57$ ). Lo mismo fue observado con la troponina I. También la elevación de la troponina identificó a los enfermos tratados con tirofiban que se beneficiaron en términos de necesidad de nuevos procedimientos de revascularización y de rehospitalización.

**CONCLUSIÓN**

La troponina T e I identifican los pacientes de alto riesgo que se benefician del tratamiento del tirofiban en términos de menor incidencia de infarto de miocardio y necesidad de nueva revascularización y hospitalización a los 30 días. Por tanto, la estratificación de riesgo con las troponinas es útil en la selección de los pacientes que son candidatos a tratamiento con los caros inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.

**ESTUDIO INTRO-AMI (INtegrilin and reduced dose of ThROMbolytics in Acute Myocardial Infarction).**

Presentado por el Dr. U. Zeymer.

**OBJETIVOS Y DISEÑO**

Es un ensayo clínico fase 2 aleatorizado cuyo objetivo fundamental es conocer la mejor dosis de la asociación integrilin (eptifibatide: un inhibidor de la glicoproteína IIb-IIIa de la membrana plaquetaria) y el trombolítico alteplase. La mejor dosis se definió como aquella con mayor tasa de permeabilidad angiográfica (flujo TIMI 3) a 60 y 90 minutos.

**MÉTODOS.**

344 pacientes con infarto agudo de miocardio tratado con trombolisis fueron aleatorizados a diferentes dosis de integrilin y alteplase realizándose una coronariografía a los 60 y 90 minutos para valorar el flujo.

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES.**

El mejor flujo con una aceptable incidencia de hemorragias fue obtenido con 50 mg de alteplase dado en dos bolos junto con un bolo doble de eptifibatide (180 y 90 ug/kg) y una infusión de 2 ug/kg/min.

**ESTUDIO PIAF (Pharmacological Intervention in**

### **Atrial Fibrillation)**

Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados por el Dr. S.H. Hohnloser (Frankfurt, Alemania).

#### **OBJETIVOS Y DISEÑO**

Ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo es comparar dos estrategias terapéuticas en la fibrilación auricular: Cardioversión eléctrica versus control de la frecuencia. La comparación de la eficacia de ambas estrategias (objetivo principal) se realizó mediante la comparación de los síntomas (disnea, mareo y palpitaciones) al año. También se analizó el tipo de ritmo y la necesidad de hospitalización al año.

#### **MÉTODOS.**

252 pacientes con fibrilación auricular crónica (al menos 7 días, pero no más de un año) fueron aleatorizados a cardioversión eléctrica (con anticoagulación y amiodarona) o a la estrategia de control de la frecuencia ventricular (con anticoagulación y diltiazem 90 ó 180 mg dos veces al día).

#### **RESULTADOS**

La incidencia del evento principal al año (síntomas de palpitaciones, disnea o mareo) fue similar en los dos grupos. Sólo un 10% de los pacientes asignados al grupo de control de la frecuencia se encontraban en ritmo sinusal, frente al 58% de los tratados con cardioversión. Fue preciso la hospitalización en el 24% de los pacientes asignados al grupo de control de la frecuencia y en el 69% de los asignados a cardioversión ( $p=0.001$ ), siendo la causa fundamental de reingreso en este último grupo la recardioversión. Un test de caminar durante 6 minutos mostró mejores resultados en el grupo de cardioversión.

#### **CONCLUSIONES.**

Solo un 10% de los pacientes tratados para controlar su frecuencia se encontraban en ritmo sinusal al año, frente a más del 50% en el grupo tratado con cardioversión, pero a expensas de un incremento de los ingresos hospitalarios para recardioversiones. La sintomatología al año era similar, pero la tolerancia al ejercicio fue peor en el grupo de control de la frecuencia.