

## Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2003 (Orlando, Florida, 9-12 de noviembre de 2003)

En las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2003 se seleccionaron algunos estudios clínicos para su presentación en sesiones especiales. Estos estudios se eligieron por considerarlos especialmente trascendentes y sus resultados se comunicaron de forma oral. Los resúmenes estructurados de las comunicaciones han sido publicados<sup>1</sup>. A continuación se resumen los objetivos, métodos y resultados de estos estudios, según lo allí presentado. Puesto que los resultados de la mayor parte de estos estudios todavía no se han publicado en forma de artículo original, la información que se ofrece en este artículo debe interpretarse como preliminar.

### PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

#### Reducción del riesgo cardiovascular en poblaciones con bajo nivel de ingresos (estudio HDOM: Heart Disease on the Mend)

Presentado por William L. Haskell, Palo Alto, CA, EE.UU.

Numerosos estudios han demostrado la efectividad de los programas de prevención multifactorial del riesgo cardiovascular. Este estudio tuvo por objeto evaluar si este tipo de programas es también efectivo en poblaciones de muy bajo nivel económico que carecen de un seguro médico y, en gran parte, procedentes de las minorías étnicas norteamericanas. Para ello se identificó a los sujetos con más alto perfil de riesgo cardiovascular de entre los que acudían a las instituciones benéficas del condado de Santa Clara (California). Se aleatorizó a 49 pacientes para seguir el tratamiento habitual y a 99 se les asignó un trata-

miento individualizado de los factores de riesgo cardiovascular. Si bien al final del primer período de intervención de 12 meses se cruzó a los pacientes al otro grupo de tratamiento, los resultados presentados en esta ocasión hacen referencia exclusivamente al primer año de intervención.

El tratamiento individualizado, que incluyó recomendaciones acerca del estilo de vida, así como tratamiento de los factores de riesgo más importantes, conforme a las recomendaciones americanas, lo llevaron a cabo una enfermera y un dietista que hablaban la lengua del paciente. Las intervenciones sobre el estilo de vida se centraban en dejar de fumar, consejos dietéticos y de ejercicio, combatir el sobrepeso y el estrés. Los pacientes siguieron una media de 6 consultas clínicas en el año de seguimiento, aproximadamente de 1 h cada una. La edad media de los pacientes fue de 59 años; se excluyó a los pacientes con enfermedad coronaria conocida u otras enfermedades graves. El inglés fue la lengua materna solamente del 18% de los sujetos, y el 45% era incapaz de comunicarse en ese idioma. El 57% de los participantes pertenecía a la minoría hispana. La consecución del objetivo principal de los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad fue conseguido en mayor número de los pacientes del grupo de intervención (104 mg/dl) respecto al grupo de tratamiento convencional (116 mg/dl;  $p = 0,01$ ). El otro objetivo principal, la presión arterial sistólica, también se consiguió con mayor frecuencia en el grupo de intervención que en el control (128 frente a 137 mmHg;  $p = 0,001$ ). El efecto de la intervención sobre los factores de riesgo también fue significativo en otros objetivos secundarios, como el colesterol total, los triglicéridos, la glucemia, la actividad física y el estado nutricional. No se observaron diferencias significativas en la masa corporal total ni en la reducción del estrés. Estos resultados demuestran que mediante programas de intervención de prevención primaria es posible una reducción de los factores de riesgo cardiovascular en poblaciones de muy bajo nivel de ingresos, y ponen de manifiesto la necesidad de globalizar el acceso a los recursos sanitarios.

Correspondencia: Dr. J. Bermejo.  
Sociedad Española de Cardiología.  
Ntra. Sra. de Guadalupe, 5-7.  
08028 Madrid, España.  
Correo electrónico: rec@revespcardiol.org

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

### **Prevención secundaria en mujeres (WITTI-Women: secondary prevention beyond Walls Intervention Trial In Women)**

Presentado por Lori Mosca, Nueva York, NY. EE.UU.

El objetivo del estudio fue evaluar si, en comparación con las recomendaciones de prevención estándar, la intervención educativa se asocia a una reducción de riesgo en mujeres con cardiopatía isquémica. Se aleatorizó a 153 mujeres a tratamiento estándar y a 151 a tratamiento de intervención sistemática, y se preespecificó un análisis por subgrupos de las minorías étnicas. Esta intervención se basó en 8 objetivos específicos: abandonar el tabaco, eliminar el sobrepeso, realizar actividad física, obtener una presión arterial menor de 140/90 mmHg y utilizar aspirina, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. No se observaron diferencias en ninguno de los 8 objetivos a los 6 meses de seguimiento ni en la proporción de objetivos cumplidos entre los 2 grupos de intervención. Sin embargo, en las mujeres pertenecientes a minorías étnicas se observó una diferencia significativa en la consecución del objetivo de la presión arterial, con una proporción 2,4 veces mayor en el grupo sometido a intervención sistemática en comparación con el grupo control. En conclusión, el estudio demostró que la intervención sistemática propuesta fue insuficiente para conseguir un aumento de las tasas de adherencia a los tratamientos de prevención secundaria en las mujeres. Sin embargo, en las mujeres pertenecientes a minorías étnicas sí puede conseguirse un mejor control de la presión arterial mediante la utilización de programas específicos.

### **Efectos del fosinopril y la pravastatina en los eventos cardiovasculares en pacientes normotensos, normocolesterolémicos con microalbuminuria (estudio PREVENT IT: Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial)**

Presentado por Folkert Asselbergs y W.H. van Gilst, Groningen. Países Bajos.

La microalbuminuria se asocia con un mayor riesgo cardiovascular y renal. Este estudio tuvo por objeto analizar si una intervención terapéutica específicamente dirigida a disminuir la excreción de albúmina urinaria era capaz de reducir los eventos cardiovasculares y renales adversos de pacientes con microalbuminuria pero sin hipertensión arterial o hipercolesterolemia. De la población PREVENT IT (n = 8.592), 1.439 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De los 864 pacientes aleatorizados a 20 mg de fosinopril o el correspondiente placebo y a 40 mg de pravastatina o al correspondiente placebo, 854 fueron ade-

cuados para el análisis final. El seguimiento medio fue de 46 meses y el objetivo principal fue la mortalidad cardiovascular, la hospitalización por morbilidad cardiovascular y la enfermedad renal terminal. El 3,2% de los pacientes tenía antecedentes previos de eventos cardiovasculares, el 4,8% utilizaba medicación cardioactiva y la mediana de excreción de albúmina urinaria fue 22,9 (25,8-41,8) mg/24 h. El objetivo principal ocurrió en 42 pacientes (4,9%). El fosinopril redujo la excreción urinaria de albúmina un 23% (p < 0,001). Los pacientes tratados con fosinopril mostraron una incidencia del objetivo principal del estudio un 44% menor (razón de riesgos [hazard ratio, HR] = 0,56; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,30-1,04; p = 0,07, y ajustado para covariables, HR = 0,53; IC del 95%, 0,28-0,995]; p = 0,048). La pravastatina no redujo la excreción urinaria de albúmina y los pacientes tratados con este fármaco presentaron una reducción no significativa en el objetivo principal del estudio en comparación con los pacientes del grupo placebo (HR = 0,75; IC del 95%, 0,41-1,38; p = 0,35). En pacientes normotensos, normocolesterolémicos con microalbuminuria, el tratamiento con fosinopril mostró un efecto significativo sobre la excreción urinaria de albúmina. La reducción de la excreción urinaria de albúmina se asoció con una tendencia a presentar menos eventos cardiovasculares. El tratamiento con pravastatina no produjo una reducción significativa de la excreción urinaria de albúmina ni de los eventos cardiovasculares adversos.

### **ARRITMIAS**

#### **Efectos antiarrítmicos de los ácidos grasos omega-3 en supervivientes de taquiarritmias ventriculares**

Presentado por Merritt Raitt, Portland, OR. EE.UU.

El objetivo del estudio fue evaluar si el tratamiento con ácidos grasos omega-3 poliinsaturados (aceite de pescado) se asocia a una reducción del tiempo hasta la aparición de recurrencia de taquicardia (TV) o fibrilación ventricular (FV) en comparación con placebo en pacientes con taquiarritmias ventriculares documentadas en los que se implanta un desfibrilador automático (DAI). Para ello, en un diseño multicéntrico, se aleatorizó a 200 pacientes a recibir ácidos grasos omega-3 poliinsaturados (1,8 g/día) o placebo (aceite de oliva), y se realizó seguimiento durante una media de 2 años. No se observaron diferencias en el objetivo principal entre los 2 grupos (p = 0,19). En contra de la hipótesis inicial, se observó una tendencia hacia un aumento de la incidencia de arritmias ventriculares en el grupo que recibió aceite de pescado. En el subgrupo de pacientes en los que se implantó un DAI exclusivamente por TV, la incidencia de TV/FV fue más precoz que en el grupo placebo (p =

0,007). No se observaron diferencias entre los tratamientos en el grupo cuya indicación de DAI fue la presencia de FV. La incidencia de episodios recurrentes de TV/FV fue también mayor en el grupo tratado. Se observó una tendencia hacia menor mortalidad en el grupo tratado con aceite de pescado ( $p = 0,09$ ), pero se reconoció que el estudio carecía de potencia estadística para encontrar diferencia en los eventos clínicos. En un subgrupo de pacientes sometidos a estudio electrofisiológico, no se observaron beneficios electrofisiológicos (período refractario ventricular efectivo, inducibilidad de TV o FV y umbral de desfibrilación) con el tratamiento. En conclusión, en este grupo de pacientes, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes postinfarto agudo de miocardio, no se observa una reducción en la tasa de arritmias ventriculares con la administración de ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

### **Ximelagatrán para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (estudio SPORTIF V: Stroke Prevention using the ORal Trombin Inhibitor in atrial Fibrillation-V)**

Presentado por Jonathan Halperin, Nueva York, NY. EE.UU.

Estudio destinado a evaluar la seguridad y eficacia del ximelagatrán (inhibidor directo de la trombina activo por vía oral) en pacientes con fibrilación auricular no reumática y, al menos, algún factor de riesgo asociado para presentar un ictus cerebral. El diseño del estudio fue aleatorizado y ciego, con la hipótesis de que el ximelagatrán tiene una efectividad no inferior a la de los dicumarínicos para la prevención de accidentes embólicos en esta población. Los pacientes asignados al tratamiento con el fármaco siguieron controles analíticos con falso ajuste de dosis del fármaco placebo simulando las condiciones experimentales de los pacientes del grupo tratado con warfarina.

La razón normalizada internacional media del grupo tratado con warfarina fue de 2,4, y el 68% de las medidas de este grupo presentaba valores en el rango 2,0-3,0. Durante un seguimiento medio de 20 meses, la incidencia anual de ictus cerebral o embolia sistémica fue del 1,2 y del 1,6% para los grupos tratados con warfarina y ximelagatrán, respectivamente, cifras que satisfacen el objetivo de eficacia no menor para el ximelagatrán (aumento absoluto del riesgo del 0,45%;  $p = 0,13$ ). Tampoco se observaron diferencias en la combinación del objetivo principal con la mortalidad global. No se apreciaron diferencias entre los 2 grupos en la incidencia de hemorragias intracraneales (0,06% en ambos grupos) ni de hemorragia mayor ( $p = 0,16$ ). Se observó elevación de las enzimas hepáticas hasta 3 veces la concentra-

ción normal, con más frecuencia en el grupo tratado con ximelagatrán. En conclusión, el tratamiento con ximelagatrán es tan efectivo como el de warfarina para la prevención del ictus y la embolia periférica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y algún factor de riesgo asociado. La ventaja es que este fármaco está diseñado para administrarlo en una dosis fija y no necesita monitorización de los parámetros de coagulación.

### **Estudio aleatorizado y controlado para comparar la seguridad y eficacia de la desfibrilación bifásica rectilínea en la parada cardíaca extrahospitalaria (estudio ORBIT: Out-of-hospital Rectilinear Biphasic Investigation Trial)**

Presentado por Laurie Morrison, Toronto, Canadá.

Se trata de un estudio llevado a cabo en profesionales paramédicos encargados de la asistencia urgente de pacientes con muerte súbita extrahospitalaria debida a fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sincope en la ciudad de Toronto. El estudio se basa en evidencia previa que indica que la corriente bifásica rectilínea es superior a la corriente monofásica para conseguir una desfibrilación efectiva. Se incluyó a un total de 436 pacientes (un 28% eran mujeres) con aleatorización de los dispositivos en las distintas ambulancias. La energía utilizada en los dispositivos bifásicos fue de 120, 150 y 200 J, en lugar de los 200, 300 y 360 J de los desfibriladores convencionales. No se observaron diferencias entre los 2 grupos en el objetivo principal de conversión al primer choque (el 32 frente al 26% del bifásico en comparación con el monofásico;  $p = 0,2$ ), y tampoco en la respuesta a la recuperación del ritmo después de uno a 3 choques. Sólo se observó una diferencia significativa a favor del grupo con el desfibrilador bifásico en la respuesta al primer choque con energía máxima. No se apreciaron diferencias en las tasas de supervivencia entre los 2 grupos, y sólo entre un 6 y un 7% de los pacientes fueron dados de alta vivos del hospital. Si bien los desfibriladores bifásicos tienen la ventaja de ser más pequeños, utilizar menos energía y tener mayor duración de batería, no muestran superioridad clínica en la recuperación tras una muerte súbita extrahospitalaria.

### **Estudio sobre desfibriladores automáticos de acceso público (estudio PAD: Public Access Defibrillation)**

Presentado por Joseph P. Ornato, Richmond, VA. EE.UU.

Este estudio se diseñó con el fin de determinar si las personas entrenadas para realizar reanimación cardio-

pulmonar, llamar al servicio de urgencias y utilizar un desfibrilador automático externo pueden conseguir que aumente la supervivencia de los pacientes que sufren una parada cardíaca extrahospitalaria, en comparación con las personas a las que se entrena sólo para llevar a cabo las maniobras de reanimación y llamar al servicio de urgencias. Para ello, se estudiaron 993 «unidades comunitarias» constituidas por lugares públicos o residenciales, pero fuera del domicilio, seleccionadas porque la probabilidad de que en ellas tuviera lugar una muerte súbita extrahospitalaria al año era superior al 50%. Se entrenó a más de 20.000 voluntarios y se instalaron 1.600 desfibriladores automáticos externos. La formación de los voluntarios se asignó de forma aleatoria a cada una de las 2 estrategias, e incluyó la formación inicial y uno o 2 entrenamientos de «mantenimiento» durante el estudio. Se evitaron áreas públicas cubiertas por personal experto, como pueden ser plantas industriales, o cubiertas por personal de seguridad ya entrenado para atender una muerte súbita extrahospitalaria. El objetivo principal fue evaluar la mortalidad total al alta hospitalaria.

A pesar de que la incidencia total de eventos fue extremadamente baja durante un período de 21 meses, el número de pacientes con muerte súbita extrahospitalaria atendidos en el grupo de maniobras de reanimación más desfibrilación fue superior al de pacientes atendidos solamente con maniobras de reanimación (129 frente a 103). Se encontró un menor número de supervivientes en el grupo sometido exclusivamente a reanimación frente al grupo en el que se realizó también desfibrilación (15 frente a 29;  $p = 0,042$ ). Esta mejora de la supervivencia fue máxima en los espacios públicos, más que en los residenciales. En conclusión, la formación de voluntarios en reanimación cardiopulmonar asociada a desfibrilación externa permite aumentar la supervivencia de los pacientes con muerte súbita extrahospitalaria. Un estudio actualmente en marcha permitirá conocer la utilidad de la reanimación y la desfibrilación en el domicilio, lugar donde ocurre el 75% de las muertes súbitas extrahospitalarias.

### **Implantación profiláctica de desfibriladores implantables en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica (estudio DEFINITE: Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation)**

Presentado por Alan H. Kadish, Chicago, IL. EE.UU.

Se trata del primer estudio aleatorizado destinado a evaluar la utilidad de los desfibriladores automáticos implantables en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico. Para ello, se seleccionó a 458 pacientes con fracción de eyección menor o igual al

35% y extrasistolia ventricular significativa o taquicardia ventricular no sostenida en la monitorización ambulatoria. El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa a los 2 años de la inclusión. Se incluyó a un total de 229 pacientes por grupo, con una tasa de utilización de bloqueadores beta superior al 85%. Las características basales fueron similares en el grupo tratado con desfibrilador y en el grupo placebo, excepto el tiempo de evolución de la miocardiopatía, que fue mayor en el segundo. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad total a los 2 años (el 13,8% en el grupo control frente a un 8,1% en el grupo tratado;  $p = 0,06$ ). Sin embargo, sí se observó una reducción de la muerte súbita en el grupo tratado (3 casos frente a 11;  $p = 0,01$ ). También se apreció una reducción de la mortalidad global (un 33% en el grupo control frente al 13% en el grupo con desfibrilador;  $p = 0,009$ ) en el subgrupo de pacientes en clase funcional III en el momento de la inclusión (un 21% de la población del estudio). Por tanto, este estudio demuestra que la utilización profiláctica de un desfibrilador automático implantable se asocia a una reducción no significativa de la mortalidad en los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico.

### **CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

#### **Valsartán, captopril o ambos en el infarto agudo de miocardio complicado con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o ambos (estudio VALIANT: VALsartan In Acute myocardial infarction Trial)**

Presentado por Marc A. Pfeffer, Boston, MA. EE.UU.

El estudio VALIANT no demostró efecto beneficioso del tratamiento con valsartán solo o asociado a captopril frente a éste solo en pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca. Los resultados definitivos del estudio ya se han publicado<sup>2</sup>.

#### **Estudio aleatorizado y controlado sobre la transferencia intracoronaria de células autólogas de médula ósea tras un infarto agudo de miocardio**

Presentado por Kai C. Wollert, Hannover. Alemania.

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de la transferencia intracoronaria de células de la médula ósea en comparación con placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio y con elevación del ST sometidos a angioplastia primaria o de rescate. El estudio, con un diseño abierto y aleatorizado, incluyó a 30 pacientes en cada grupo. En el grupo de intervención se

aspiró un poco de médula ósea mediante punción esternal (aproximadamente 100 ml), se purificaron sus células nucleadas mediante sedimentación y se inyectó a través de un catéter en la arteria origen del infarto. La función ventricular se evaluó mediante resonancia magnética nuclear en el momento de la inclusión en el estudio y a los 6 meses de seguimiento. No se observaron diferencias en los grupos tratados en relación con la edad, tiempo hasta la angioplastia, niveles de creatinina y fracción de eyección basal (un  $51,3 \pm 9,39\%$  frente a  $50,0 \pm 10,0\%$  en los grupos placebo y tratado, respectivamente). Al final del seguimiento, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo había mejorado en un  $0,7 \pm 8,1\%$  en el grupo control, frente a  $6,7 \pm 6,5\%$  ( $p < 0,001$ ) en el grupo sometido a autotransferencia de médula. No se demostró evidencia de proarritmia en el grupo tratado mediante monitorización con Holter repetido ni mediante estudio electrofisiológico. Tampoco se encontraron diferencias en el seguimiento angiográfico entre los 2 grupos. En el primer estudio aleatorizado sobre el efecto de la transferencia de médula ósea en pacientes tras un infarto agudo de miocardio, se demuestra un efecto beneficioso en la función sistólica a los 6 meses.

## CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

### **Fibrinólisis y abciximab frente a abciximab previo a la angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo de miocardio (estudio BRAVE: Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation)**

Presentado por Adnan Kastrati, Múnich. Alemania.

Estudio destinado a evaluar la utilidad de la administración combinada de abciximab más trombólisis en el paciente con infarto agudo que va a ser sometido a revascularización percutánea. Se trata de un estudio abierto y aleatorizado realizado en Alemania, en el que se incluyó a 253 pacientes. Se aleatorizó a éstos a recibir media dosis de reteplase (2 bolos de 5 U) seguida de abciximab (bolo seguido de 12 h de infusión) o abciximab solo antes de la realización del procedimiento de angioplastia. Se realizó una gammagrafía con tecnecio-sestamibi para comparar el tamaño del infarto a los 5-10 días de la aleatorización (objetivo principal), cegada al grupo tratado. Se incluyó a 253 pacientes, el 74% de los cuales fueron aleatorizados en un hospital secundario y trasladados a un centro dotado de capacidad para realizar angioplastia primaria (distancia media de 39 km). Al 92% de los pacientes incluidos finalmente se les implantó un *stent* intracoronario. Dos pacientes en cada grupo fallecieron en un seguimiento de 30 días. El tamaño del infarto fue del 13% en el grupo de tratamiento combinado y del 11,5% en el grupo control ( $p = 0,81$ ). Tampoco se observaron diferencias en la tasa de eventos combinados de muerte, reinfarto e ictus. Se apreció una tendencia hacia mayor

tasa de hemorragia en el grupo con tratamiento fibrinolítico. Tampoco se observaron diferencias en el análisis por subgrupos en relación con el tipo de centro en el momento de la inclusión, un tiempo muy corto desde el inicio del dolor o una mayor demora del procedimiento de angioplastia desde la inclusión. Por tanto, la asociación de reteplase a abciximab no es mejor que abciximab solo en los pacientes con infarto agudo de miocardio que van a ser sometidos a un procedimiento de angioplastia primaria.

### **Comparación del tratamiento hipolipemiante intensivo con el moderado en la progresión de la aterosclerosis coronaria medida mediante ultrasonidos intravasculares (estudio REVERSAL: REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)**

Presentado por Steven Nissen, Cleveland, OH. EE.UU.

Las estatinas (inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa) reducen las lipoproteínas aterogénicas y la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, la estrategia de tratamiento óptima y el valor ideal de reducción lipídica siguen sin estar bien definidos. Por este motivo se compararon los efectos del tratamiento hipolipemiante moderado e intensivo en los cambios en la carga total de placa de ateroma del vaso coronario medido por ecografía intravascular. Se diseñó un estudio doble ciego, aleatorizado, con un grupo control de tratamiento activo y multicéntrico. Se comparó el efecto de 2 estatinas, administradas durante 18 meses, en la carga total de la placa de ateroma medida con ecografía intracoronaria en 34 hospitales comunitarios y terciarios de Estados Unidos. De un total de 2.163 pacientes que dieron su consentimiento para participar en el estudio, finalmente se aleatorizó a 605, y 502 completaron el protocolo. Se aleatorizó a los pacientes a recibir tratamiento hipolipemiante moderado (40 mg de pravastatina) o agresivo (80 mg de atorvastatina) durante 18 meses. La ecografía intravascular se realizó durante la cateterización inicial y al final del seguimiento. El objetivo principal de eficacia fue el porcentaje de cambio en el volumen de ateroma (seguimiento-basal).

El colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad basal (media, 150,2 mg/dl) se redujo a 110 mg/dl en el grupo de tratamiento moderado y a 79 mg/dl en el grupo de tratamiento hipolipemiante intenso ( $p < 0,0001$ ). La proteína C reactiva disminuyó un 5,2% con pravastatina y un 36,4% con atorvastatina ( $p < 0,0001$ ). El objetivo principal (porcentaje de cambio en el volumen de ateroma) demostró progresión en el grupo de pravastatina (+2,7%;  $p = 0,001$ , en comparación con el basal) pero no cambió en el grupo al que se asignó atorvastatina (-0,4%;  $p = 0,98$ , en comparación con el

basal), lo que indica ausencia de progresión. La tasa de progresión fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron atorvastatina ( $p = 0,02$ ). Se encontraron datos similares cuando se analizaron los parámetros secundarios de eficacia por ecografía intravascular, incluyendo el cambio en el volumen total de ateroma ( $p = 0,02$ ), el cambio en el porcentaje de volumen de ateroma ( $p < 0,0002$ ) y el cambio en el volumen de ateroma en el subsegmento (10 mm de longitud) más enfermo de la arteria ( $p = 0,01$ ). El grupo tratado con atorvastatina mostró ausencia de progresión de la enfermedad coronaria en los 22 subgrupos preespecificados del estudio. En pacientes con valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad entre 125 y 210 mg/dl, el tratamiento intenso con 80 mg de atorvastatina detuvo la progresión de la aterosclerosis coronaria, mientras que un régimen más moderado con 40 mg de pravastatina se asoció a progresión de la enfermedad. Estas diferencias podrían deberse a la mayor reducción de las lipoproteínas aterogénicas y de la proteína C reactiva obtenida en los pacientes tratados con atorvastatina. El tratamiento hipolipemiante más intenso que el recomendado en las actuales guías puede ser necesario en pacientes con enfermedad coronaria, especialmente en aquellos con un mayor riesgo de morbimortalidad.

### **Stent con sirolimus para la prevención de la reestenosis en pacientes diabéticos (estudio DIABETES: DIABETes and sirolimus Eluting Stent)**

Presentado por Manel Sabaté, Madrid, España

Los pacientes con diabetes mellitus tratados con *stents* coronarios presentan una tasa de eventos adversos mayores durante el seguimiento superior a la de los pacientes sin diabetes. Los *stents* con sirolimus (STS) han surgido como una alternativa a los *stents* metálicos convencionales (STC) para el tratamiento de lesiones *de novo* con un riesgo de reestenosis bajo o medio. El DIABETES es un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, cuyo objetivo es valorar la eficacia de los STS para inhibir la hiperplasia neointimal en pacientes diabéticos. Para obtener una reducción del 56% en la pérdida luminal tardía, se ha aleatorizado a un total de 140 pacientes (70 en el grupo STS y 70 en el grupo STC) (estimando una pérdida luminal tardía de 0,73 mm en el grupo STC y de 0,32 mm en el grupo STS, con una desviación estándar de 0,7 mm, error alfa de 0,05 y error beta de 0,10, y presumiendo un 10% de pérdidas durante el seguimiento). El objetivo principal del estudio es la pérdida luminal tardía en todo el segmento estudiado (*stent* más bordes), analizado mediante angiografía coronaria cuantitativa, en el seguimiento a los 9 meses. Los objetivos secundarios incluyen la tasa de reestenosis a los 9 meses, la hi-

perplasia neointimal valorada con ecografía intravascular a los 9 meses, la incidencia de trombosis subaguda y tardía del *stent*, los eventos adversos cardíacos mayores y la presencia de efectos bordes, posición defectuosa tardía del *stent* y aneurismas coronarios a los 9 meses. Los pacientes con diabetes insulino dependiente o no insulino dependiente (de acuerdo con las definiciones del documento de 1999 de la Organización Mundial de la Salud) eran adecuados para el estudio si tenían lesiones coronarias significativas (1, 2 o 3 vasos) y síntomas o signos de isquemia miocárdica. Se estableció además una estratificación de los pacientes atendiendo al tipo de diabetes (insulino dependiente o no insulino dependiente). El protocolo del estudio recomendaba el uso de abiciximab durante el procedimiento y los pacientes recibían doble tratamiento anticoagulante (aspirina de forma indefinida y clopidogrel durante un año).

El 62% de los pacientes incluidos ( $n = 87$ ) eran varones y la edad media del grupo fue  $67 \pm 9$  años. La diabetes era no insulino dependiente en 94 pacientes (67%) e insulino dependiente en 46 (33%). La arteria coronaria descendente anterior fue el vaso más frecuentemente tratado (44%), seguida de la coronaria derecha (34%). En 35 pacientes (25%) se realizó intervención en múltiples vasos coronarios y a 17 (12%) se les implantaron múltiples *stents* dentro del mismo vaso. El número medio de estenosis tratadas por paciente fue de  $1,4 \pm 0,6$  y el número medio de *stents* implantados fue de  $1,6 \pm 0,9$ . La longitud media de los *stents* empleados fue de  $19,2 \pm 7$  mm y su diámetro medio, de  $2,9 \pm 0,9$ . No hubo diferencias en las características clínicas o angiográficas entre ambos grupos. En el primer mes de seguimiento un paciente del grupo STC falleció por rotura cardíaca y 2 pacientes desarrollaron infarto de miocardio sin ondas Q. En el grupo STS no falleció ningún paciente y tampoco hubo complicaciones del tipo de infarto agudo de miocardio, trombosis subaguda del *stent* o necesidad de nueva revascularización durante este tiempo de seguimiento.

Los pacientes diabéticos pueden tratarse con implantación de STS de forma segura y sin efectos indeseables al mes de seguimiento. Los resultados finales de este estudio permitirán demostrar si el STS es efectivo para la prevención de la reestenosis en este subgrupo de pacientes de alto riesgo.

### **Efectos del cilostazol para la prevención de la reestenosis tras la implantación de un *stent* intracoronario**

Presentado por John S. Douglas Jr, Atlanta, GA, EE.UU.

El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa III, ha logrado reducir la incidencia de reestenosis tras implantación de *stent* en varios estudios de pequeño tamaño. Se diseñó un estudio aleatorizado, a doble ciego

y controlado con placebo en el que se incluyó a 705 pacientes (19 centros) tras la implantación de un *stent* coronario con éxito. Los pacientes recibieron tratamiento con cilostazol (100 mg/12 h) o placebo durante 6 meses. Todos recibieron tratamiento con aspirina y clopidogrel. Se excluyó del estudio a los pacientes con infarto agudo de miocardio, trombo intracoronario, lesiones en bifurcación y a aquellos con insuficiencia hepática o renal. Se realizó un seguimiento clínico al mes y a los 3 meses, y seguido de angiografía coronaria de control a los 6 meses. El objetivo principal del estudio fue la comparación del diámetro luminal mínimo –por angiografía cuantitativa– a los 6 meses entre ambos grupos. Los objetivos secundarios incluyeron: porcentaje de estenosis en el seguimiento, reestenosis binaria (estenosis > 50% del diámetro luminal), revascularización del vaso diana, eventos cardíacos adversos mayores, accidente cerebrovascular, hemorragia y necesidad de rehospitalización.

En 507 pacientes se realizó angiografía en el seguimiento a los 6 meses. El diámetro luminal mínimo analizado por segmento (*stent* más bordes en 5 mm) en el grupo tratado con cilostazol fue de 1,81 mm, en comparación con 1,61 mm en el grupo placebo ( $p = 0,02$ ). La pérdida luminal tardía fue de 0,52 mm en el grupo de cilostazol frente a 0,70 mm en el grupo que recibió placebo ( $p = 0,0035$ ). La reestenosis binaria en el segmento analizado fue más frecuente en el grupo placebo (el 34,6 frente al 20,8%;  $p = 0,0006$ ), lo que implicaba una reducción del riesgo relativo del 39,5%. La reestenosis intra-*stent* también se observó más frecuentemente en el grupo placebo (el 31,4 frente al 20,1%;  $p = 0,0038$ ). En el análisis por subgrupos, los pacientes diabéticos tratados con cilostazol tenían una menor tasa de reestenosis (el 16,9 frente al 37%;  $p = 0,0018$ ). La reestenosis también fue menor en el subgrupo de pacientes con vasos pequeños (< 3 mm) que recibieron cilostazol (el 21,9 frente al 34,4%;  $p = 0,0071$ ). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a episodios de hemorragia, rehospitalización, infarto de miocardio, necesidad de revascularización del vaso diana o eventos adversos cardíacos mayores globales en ambos grupos. En este estudio, el tratamiento con cilostazol produjo una menor tasa de reestenosis intra-*stent* y un mayor diámetro luminal mínimo en el segmento analizado en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA

### Impacto terapéutico agudo y crónico de un antagonista de la vasopresina 2 en pacientes con insuficiencia cardíaca (estudio ACTIV in CHF: Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopresin 2 antagonist in Congestive Heart Failure)

Presentado por Mihai Gheorghide, Chicago, IL. EE.UU.

Estudio destinado a evaluar los efectos agudos y crónicos del tolvaptán, un antagonista de la vasopresina 2, comparado con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El objetivo principal agudo fue la reducción de peso a las 24 h de iniciada la terapia. El objetivo principal crónico fue muerte, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, rehospitalización, visitas a la sala de urgencias o necesidad de nuevo tratamiento de la insuficiencia cardíaca a los 60 días de la inclusión. Se aleatorizó a un total de 320 pacientes, en proporciones iguales, a una de 3 dosis de tolvaptán (30, 60 o 90 mg) o placebo. Además, se sometió a los pacientes de ambos grupos a tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca, que incluía diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, digoxina y bloqueadores beta (40%). En los pacientes tratados con tolvaptán se observó una reducción de peso mayor que en el grupo placebo, si bien no se apreció una respuesta dependiente de la dosis en el grupo tratado. Asimismo, durante la fase aguda se observó un aumento de la diuresis y mejoría de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. También se encontró una mayor recuperación de la hiponatremia en el grupo tratado. A los 60 días no se observó una menor tasa de eventos clínicos en el grupo tratado. Sin embargo, sí se demostró un efecto beneficioso de reducción de la mortalidad en los subgrupos de pacientes con insuficiencia renal, congestión severa y/o hiponatremia. El efecto secundario más importante de la administración del fármaco fue la sed, sin que se observaran episodios significativos de hipotensión. En conclusión, el tolvaptán, en asociación con los fármacos utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, permite una disminución rápida y sostenida del peso de los pacientes con insuficiencia cardíaca. La utilización del fármaco no se asocia a efectos secundarios importantes y favorece la normalización de la concentración de sodio en pacientes con hiponatremia. Asimismo, se observó una tendencia hacia menor mortalidad con el tolvaptán en los pacientes con congestión clínica, hiponatremia o insuficiencia renal.

## CIRUGÍA

### Pexelizumab para la reducción de la mortalidad y el infarto en la cirugía de revascularización coronaria (estudio PRIMO-CABG: Pexelizumab for the Reduction of Infarction and Mortality in Coronary Artery Bypass surgery study)

Presentado por Edward Verrier, Seattle, WA. EE.UU.

Estudio destinado a evaluar la eficacia del tratamiento con pexelizumab (un fragmento de anticuerpo bloqueador del complejo C-5 del complemento, por lo

tanto, preventivo de la inflamación) en pacientes que son sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Se trata de un estudio en fase 3, en el que se incluyó a pacientes sometidos a cirugía de revascularización aislada o asociada a cirugía valvular. El objetivo principal fue evaluar la reducción de la tasa de infarto perioperatorio y mortalidad a los 30 días de la cirugía coronaria en pacientes sometidos exclusivamente a revascularización coronaria. Se fijaron como objetivos secundarios la tasa de infarto/muerte a los 4 días en la misma población, así como la tasa de infarto/muerte en la población global a los 4 y 30 días. En un diseño multicéntrico, de ámbito americano y europeo, se incluyó a más de 3.000 pacientes aleatorizados 1:1 a tratamiento con pexelizumab o placebo.

El tratamiento con el fármaco se asoció a una reducción de la elevación de la creatinina perioperatoria. Sin embargo, la mortalidad a los 30 días en el grupo de cirugía de revascularización aislada (objetivo principal) no alcanzó significación estadística (el 9,1 frente al 11,9%;  $p = 0,07$ ). Todos los objetivos secundarios se vieron satisfechos para el grupo tratado: menor incidencia de muerte/infarto a los 4 días en todos los pacientes (el 11,5 frente al 14,0%;  $p = 0,03$ ), así como en el grupo de pacientes con revascularización aislada (el 7,4 frente al 10,0%;  $p = 0,014$ ). Asimismo, en la población total se observó una tendencia a disminución de la mortalidad a los 90 días ( $p = 0,096$ ). Por tanto, el pexelizumab redujo significativamente la tasa de infarto de miocardio tras cirugía de revascularización coronaria.

### **Efectos del cariporide en la mortalidad o muerte tras cirugía de revascularización coronaria (el estudio EXPEDITION: sodium-hydrogen Exchange inhibition to Prevent coronary Events in acute cardiac CONDITIONS)**

Presentado por Robert M. Mentzer Jr, Lexington, KY. EE.UU.

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia del cariporide comparado con placebo para reducir la incidencia de muerte o infarto en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. Este fármaco es un inhibidor de la bomba de sodio/protones, que pretende evitar la sobrecarga de calcio inducida por la isquemia y, consecuentemente, el daño por reperfusión. El tratamiento con el fármaco o placebo se inició 2 h antes de la cirugía y se continuó hasta las 49 h siguientes. En un diseño multicéntrico, estaba prevista la inclusión de 3.500 pacientes por grupo, siguiendo una aleatorización 1:1. El comité de seguridad interrumpió precozmente el estudio debido a que se observó un aumento de los efectos adversos con el fármaco, cuando se habían incluido a 5.770 pacientes. Si bien el objetivo principal demos-

tró un beneficio para la reducción de la tasa de infarto o muerte en el grupo tratado en comparación con el control (el 14,4 frente al 18,9% a los 5 días y el 13,8 frente al 18,5% a los 60 días;  $p < 0,0001$  para ambas), este beneficio se obtuvo a expensas, exclusivamente, de una reducción de la incidencia de infarto. En efecto, la mortalidad global fue mayor en el grupo tratado que en el control, tanto a los 5 como a los 60 días (el 2,2 frente al 1,5% y el 6,4 frente al 5,4%;  $p = 0,028$  y  $p = 0,11$ , respectivamente). También fue superior la tasa de complicaciones cardiovasculares (a expensas, en su mayor parte, de ictus isquémicos), renales y neurológicas en el grupo en el que se administró el cariporide. En conclusión, este fármaco demuestra la potencial utilidad de realizar intervenciones farmacológicas con objeto de disminuir el daño miocárdico tras cirugía de revascularización coronaria. Si bien se demostró una mejoría en el grupo tratado para reducir el objetivo principal, la acumulación de efectos adversos y el empeoramiento de la mortalidad global en dicho grupo obligaron a la interrupción prematura del estudio.

### **Amiodarona profiláctica para la prevención de las arritmias tras cirugía cardíaca. Resultados preliminares (estudio PAPABEAR: Prophylactic Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, valvular repair or replacement)**

Presentado por L. Brent Mitchell, Calgary, Canadá.

La fibrilación auricular (FA) es la complicación más frecuente tras la cirugía cardíaca y puede producir al paciente ansiedad o molestias, deterioro hemodinámico, accidente cerebrovascular u otros fenómenos tromboembólicos, efectos nocivos por la necesidad de administrar fármacos antiarrítmicos, hospitalización prolongada y un aumento de costes. Los estudios previos sobre la profilaxis de la FA con amiodarona, aunque prometedores, carecían del suficiente poder estadístico para valorar adecuadamente su eficacia en importantes subgrupos de pacientes y también para evaluar los eventos adversos. El objetivo de este estudio fue analizar si la amiodarona es una terapia efectiva, bien tolerada y segura para la prevención de la FA tras la cirugía cardíaca. Se aleatorizó a 601 pacientes que iban a ser operados a tratamiento con amiodarona (10 mg/kg/día) o placebo, durante 6 días del preoperatorio, el día de la intervención y 6 días de postoperatorio. La variable primaria del estudio fue la aparición de FA superior a 5 min que requiriese tratamiento en ese intervalo. Las variables secundarias incluyeron las características de la FA, la aparición de efectos adversos y la duración de la hospitalización. La aleatorización se estratificó para permitir un análisis independiente de todos los subgrupos de interés.

Los grupos aleatorizados fueron similares en cuanto a sus características demográficas, clínicas y quirúrgicas basales. El objetivo principal de aparición de FA ocurrió menos frecuentemente en el grupo tratado con amiodarona que en el grupo que recibió placebo (el 16,1 frente al 29,6%;  $p < 0,001$ ) (razón de riesgos *hazard ratio* = 0,48; intervalo de confianza del 95%, 0,34-0,69). El mismo beneficio se demostró en cada uno de los subgrupos previamente estratificados: edad inferior a 65 años (el 11,2 frente al 21,2%;  $p = 0,02$ ), edad mayor de 65 años (el 21,7 frente al 41,2%;  $p = 0,001$ ), haber requerido únicamente revascularización coronaria (el 10,9 frente al 23,3%;  $p = 0,002$ ), haber requerido tanto cirugía valvular como coronaria (el 24,5 frente al 41,7%;  $p = 0,006$ ), recibir previamente tratamiento con bloqueadores beta (el 15,3 frente al 21,5%;  $p = 0,03$ ) o no recibir tratamiento bloqueador beta previamente (el 16,3 frente al 35,8%;  $p = 0,001$ ) (razón de riesgos = 0,40; intervalo de confianza del 95%, 0,23-0,67). Cuando se produjo FA, la respuesta ventricular fue más lenta en los pacientes tratados con amiodarona ( $105 \pm 24$  frente a  $131 \pm 25$  lat/min;  $p < 0,001$ ). Los

potenciales efectos adversos que requirieron la suspensión del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo al que se administró amiodarona que en el grupo placebo (el 11,4 frente al 5,3%;  $p = 0,02$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con amiodarona y el grupo placebo en cuanto a las complicaciones postoperatorias. Se observó una tendencia a una menor estancia hospitalaria posquirúrgica en el grupo tratado con amiodarona ( $8,2 \pm 7,4$  frente a  $8,9 \pm 8,1$  días;  $p = 0,11$ ). En conclusión, la profilaxis con amiodarona oral de la FA tras cirugía cardíaca es efectiva, bien tolerada y segura.

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

<sup>a</sup>Editor Asociado de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

<sup>b</sup>Editor Jefe de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Late-breaking trial abstracts. *Circulation* 2003;108:1-5.
2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.