

¿Puede tratarse la rigidez vascular del anciano (sin estatinas ni antihipertensivos)?

(A placebo-controlled safety and pharmacology study of ALT-711 in older patients with stiffened cardiovascularity)

(Datos preliminares presentados en la 50ª Sección Anual del American College of Cardiology, Orlando, marzo 2001)

Este sorprendente estudio evalúa un concepto fisiopatológico poco reconocido y su corrección con una droga nueva. Sabemos que son hechos propios de la evolución natural del árbol vascular la progresiva rigidez vascular con la edad y el aumento de la presión diferencial, lo que a su vez constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. Aunque este fenómeno se suponía secundario a aterosclerosis, se observó que la rigidez en parte es atribuible a la formación de complejos cruzados de glucosa-proteína con elastina y colágeno, que derivan en los llamados AGE (*advanced glycosylation end products*). En este estudio se evaluó el producto ALT-711, que corta las uniones cruzadas AGE.

Incluyó 93 pacientes con presión sistólica superior a 140 mm Hg y más de 60 de presión diferencial. Se evaluó la *compliance* vascular usando tonometría radial. La distensibilidad arterial se midió relacionando el volumen sistólico medido por eco con la presión diferencial. El resultado fue la existencia de una declinación en la presión diferencial en comparación con placebo, $p < 0,03$, sin una variación significativa de la presión arterial media. Asimismo se incrementó la complacencia vascular a los 28 y 56 días, sin cambios en el volumen minuto o la resistencia vascular sistémica.

metría radial. La distensibilidad arterial se midió relacionando el volumen sistólico medido por eco con la presión diferencial. El resultado fue la existencia de una declinación en la presión diferencial en comparación con placebo, $p < 0,03$, sin una variación significativa de la presión arterial media. Asimismo se incrementó la complacencia vascular a los 28 y 56 días, sin cambios en el volumen minuto o la resistencia vascular sistémica.

Comentario

La droga evaluada es activa e influye un parámetro que puede tener implicaciones clínicas con una estrategia novedosa. Los autores evaluarán el fármaco en pacientes con hipertensión sistólica e incremento de la presión diferencial en ensayos clínicos pragmáticos, lo que permitirá conocer la utilidad clínica de esta intervención.

Fibrilación auricular crónica: ¿control de la frecuencia o reversión a ritmo sinusal?

(Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) pilot study: Mortality and stroke rates in a trial of rhythm control versus rate control in atrial fibrillation)

(Datos preliminares presentados en la 50ª Sección Anual del American College of Cardiology, Orlando, marzo 2001)

El estudio STAF está diseñado para evaluar si en 2.000 pacientes con fibrilación auricular crónica es preferible que se intente mantener el ritmo sinusal o "tolerar" la fibrilación auricular en términos de mortalidad, calidad de vida o complicaciones.

Se presentaron sólo los resultados del estudio piloto de 200 pacientes. El punto final fue la incidencia combinada de muerte, accidente cerebrovascular, resucitación cardiopulmonar y embolización sistémica. Se incluyeron pacientes con fibrilación auricular

de más de un mes de evolución y de hasta dos años, aurícula izquierda > 45 mm, insuficiencia cardíaca, fracción de eyección $< 45\%$ y/o cardioversión previa con recurrencias de fibrilación auricular.

Al grupo de control de ritmo se le efectuó cardioversión eléctrica externa o interna luego de un mes de anticoagulación y luego ésta se mantuvo por un mes. Se intentó prevenir la recurrencia con drogas del grupo I si la función ventricular era normal o con amiodarona si estaba alterada.

El grupo de control de frecuencia fue anticoagulado y medicado con digital, betabloqueantes o ablación del nódulo AV.

Resultados

El punto final combinado fue similar en ambos grupos: 5,5% en el grupo cardioversión y 6,1% en el grupo control de frecuencia. Tampoco se observaron diferencias en los otros puntos finales primarios o secundarios. La única diferencia fue que los pacientes tratados con cardioversión requirieron hospitalización con mayor frecuencia para reiteración de cardioversión. Quizás el hallazgo más notable del estudio es que sólo el 23% de los pacientes se mantuvo en ritmo sinusal en el seguimiento a pesar de haber efectuado hasta 4 cardioversiones y administrado diferentes antiarrítmicos.

Comentario

La fibrilación auricular crónica sigue constituyendo un problema complejo. En este estudio excluyeron las de más de dos años de evolución, por lo que se trata de fibrilaciones "recientes" de más de un mes; también eliminaron pacientes sin cardiopatía.

En presencia de cardiopatía, con el mejor tratamiento farmacológico aparente, sólo uno de cada cuatro pacientes se mantiene en ritmo sinusal en el largo plazo. Esto implica que si se indica cardioversión, el seguimiento debe ser muy estrecho. Cada nuevo episodio implica la reaparición de un riesgo embólico, y si el paciente no detecta la arritmia porque está recibiendo drogas que disminuyen la respuesta ventricular, como la amiodarona, es muy posible que no reciba el tratamiento anticoagulante en tiempo y forma. Será muy importante contrastar estos resultados con los que se están recogiendo en la Encuesta de Fibrilación Auricular del CONAREC en el medio local, donde existe mayor experiencia y agresividad en la indicación de amiodarona, y esperar los resultados del estudio STAF definitivo. Por ahora, creo que si el paciente se encuentra en estos grupos y se indica cardioversión, sería prudente mantener la anticoagulación en forma prolongada o instalar un sistema de detección de nuevas FA operativo (control diario del pulso, etc.).

Dr. Carlos Tajer

CAPRICORN - Carvedilol Post-infarct Survival Controlled Evaluation

(Datos preliminares presentados en la 50ª Sección Anual del American College of Cardiology, Orlando, marzo 2001)

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del carvedilol sobre la morbilidad y la mortalidad de pacientes con evidencia documentada de disfunción ventricular izquierda con o sin insuficiencia cardíaca posterior a un infarto de miocardio.

Se incluyeron pacientes dentro de los 3 a 21 días (media 10 días) de un infarto agudo de miocardio confirmado, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$, tratados en su etapa aguda con la terapéutica actual (incluyendo aspirina, trombolíticos y angioplastia) y que estaban recibiendo inhibidores ECA por más de 48 horas si lo toleraban.

Un total de 1.959 pacientes fueron asignados al azar a recibir carvedilol ($n = 975$) o placebo ($n = 984$) con dosis de inicio de 6,25 mg dos veces por día e incrementos progresivos en las próximas 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo de 25 mg dos veces por día.

El punto final primario original fue la mortalidad por todas las causas, pero durante el desarrollo del estudio el comité de dirección lo modificó por un punto final primario doble de mortalidad por todas

las causas junto con mortalidad por todas las causas u hospitalización por causa cardiovascular. Puntos finales secundarios fueron la muerte súbita y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Se analizaron, además, la recurrencia de infarto de miocardio no fatal y la mortalidad por todas las causas o la recurrencia de infarto de miocardio no fatal. El estudio fue diseñado con un poder del 90% para detectar una reducción del 23% en el punto final primario de mortalidad por todas las causas u hospitalización por causa cardiovascular.

Las características basales de ambos grupos fueron semejantes. La población incorporada se caracterizó por una edad media de 63 años, el 73% de sexo masculino, el infarto fue anterior en el 57%, recibieron diuréticos intravenosos alrededor de un tercio de los pacientes, la FEVI media de 32%, el 46% de los pacientes recibieron terapia trombolítica o se les realizó una angioplastia primaria, el 86% recibió aspirina y más del 97% inhibidores ECA.

La medicación activa fue bien tolerada y se alcanzó la dosis objetivo en el 83% del grupo placebo y en

el 74% del grupo carvedilol. El retiro permanente de la medicación ocurrió en el 18% de los pacientes con placebo y en el 20% con carvedilol.

Durante el seguimiento medio de 1,3 años, el tratamiento con carvedilol redujo significativamente la mortalidad total en un 23% (12% *versus* 15%, $p = 0,031$) y mostró una tendencia a reducir el punto final combinado de mortalidad total u hospitalización por causa cardiovascular (35% *versus* 37%, $p = 0,296$). Se observó también una tendencia a reducir los puntos finales secundarios de muerte súbita (5% *versus* 7%, $p = 0,098$) y de hospitalización por insuficiencia cardíaca (12% *versus* 14%, $p = 0,215$). Análisis no planificados mostraron además una reducción significativa del 41% en el IAM no fatal (3% *versus* 6%, $p =$

0,014), del 29% en el punto final combinado de mortalidad total e IAM no fatal (14% *versus* 20%, $p = 0,002$), y del 25% en la mortalidad cardiovascular (11% *versus* 14%, $p = 0,024$).

Los autores concluyen que el carvedilol fue efectivo para reducir la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular en pacientes con disfunción ventricular izquierda posterior a un IAM. De acuerdo con estos resultados, el número necesario a tratar por un año para reducir una muerte es de 43 pacientes. El carvedilol también fue efectivo para reducir los eventos coronarios mayores, particularmente el IAM no fatal.

Dr. Hugo Grancelli

Estudio CURE - Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Event

El estudio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Event) estuvo orientado a analizar el efecto del agregado de Clopidogrel al tratamiento habitual en pacientes con síndromes coronarios agudos, sin supradesnivel del ST (angina inestable e infarto no Q).

El estudio incluyó 12.562 pacientes procedentes de 428 hospitales de 28 países, el 38% eran mujeres. Europa aportó cerca de 5.000 pacientes, Canadá 2.000 y los Estados Unidos 500. Fueron aleatorizados a clopidogrel (dosis de carga 300 mg, dosis de mantenimiento 75 mg diarios) o placebo, además del tratamiento convencional que incluyó aspirina (dosis 75 a 325 mg diarios), heparina (56%), betabloqueantes (78%), calcioantagonistas (36%), inhibidores de la enzima convertidora (50%) e hipolipemiantes (47%). Se efectuó seguimiento clínico durante 3-12 meses, con un promedio de 9. (Ver *Tabla de Resultados*).

Según informaron los investigadores, las curvas difieren ya a las dos horas de iniciado el tratamiento y continúan divergiendo hasta el final del estudio. Asimismo expresaron que se observaron beneficios

Resultados

Eventos	AAS 6303	AAS + clopidogrel	Riesgo	p
Muerte CV, IAM, ACV	11,47	9,28	0,80	0,00005
Muerte CV	5,40	5,06	0,92	
IAM	6,68	5,19	0,77	< 0,001
ACV	1,40	1,20	0,80	
Muerte CV, IAM, ACV, isquemia refractaria	19,02	16,68	0,86	0,0004

en todos los subgrupos de riesgo analizados: con y sin desnivel del ST, elevación enzimática, revascularización previa, etc. Algunos subestudios, como el de angioplastia coronaria, que incluyó 3.000 pacientes, serán presentados en las próximas reuniones científicas. Según la expresión de varias personalidades, este estudio abre importantes expectativas acerca del uso del clopidogrel en síndromes coronarios agudos.

Dr. Marcelo Trivi