

Novedades bibliográficas

Las revistas profesionales son una de las fuentes de información más usuales para el médico. Es en ellas donde primera y esencialmente se publican los avances científicos, los resultados de la investigación básica, los comentarios de expertos solventes y las directrices prácticas.

Sin embargo, la propia trascendencia de estas revistas ha llevado a su proliferación incontrolada y ésta, a su vez, al aprovechamiento inadecuado de tal caudal de información. Para evitar este posible efecto perturbador de la sobredosis, el propósito de esta sección es presentar un resumen solvente de algunos artículos relevantes relacionados con el tema principal de cada número.

Terapia médica intensiva o angioplastia en la angina estable

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WP, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.

Se trata de un estudio de 2.287 pacientes con angina crónica estable y lesiones coronarias que fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: a uno se le practicó intervención coronaria percutánea (ICP) de las lesiones coronarias, y al otro, tratamiento médico intensivo. El objetivo primario era evaluar la mortalidad y la incidencia de infarto de miocardio; uno de los objetivos secundarios fue el análisis conjunto de mortalidad, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares; y el otro, determinar las hospitalizaciones por angina inestable sin elevación de marcadores séricos cardíacos.

El tratamiento médico se basó en cuatro grupos terapéuticos: estatinas hasta alcanzar niveles de LDL < 85 mg/dL, antiagregación, lisinopril o losartán, y al menos un an-

tianginoso (amlodipino, metoprolol o mononitrato de isosorbida). Los pacientes se aleatorizaron en el momento de conocerse la anatomía coronaria y se excluyeron los que presentaban afectación del tronco común izquierdo, angina de grado 4, insuficiencia cardíaca avanzada, shock cardiogénico, disfunción ventricular grave (FE < 0,30), revascularización coronaria en los 6 meses previos o lesiones coronarias no tributarias de tratamiento percutáneo. Se implantó al menos una endoprótesis coronaria en el 94% de los pacientes de la rama ICP, la gran mayoría no farmacoactivos.

La edad media de los pacientes era 61,5 años, el 85% fueron varones y el seguimiento medio de 4,6 años. En ambos grupos de tratamiento se observaron las mismas reducciones significativas de la presión arterial, el colesterol total, las LDL y los triglicéridos, así como aumento de las HDL. Igualmente, en ambos grupos se consiguieron altos índices de adherencia al tratamiento médico: más del 95% de antiagregación, 85% de betabloqueantes u 86% de estatinas. Apareció el parámetro primario en el 19,0% de los pacientes de la rama de ICP y en el 18,5% de tratamiento médico (CR = 1,05; IC al 95%: de 0,87 a 1,27; p = 0,62). No se observaron diferencias en el parámetro combinado secundario (20,0% en ICP y 19,5% en trata-

miento médico; $p = 0,62$) ni en el número de ingresos por síndrome coronario agudo (12,4% en ICP y 11,8% en tratamiento médico; $p = 0,56$). La mortalidad de ambos grupos de tratamiento fue idéntica en todo el seguimiento.

En ambos grupos se logró reducción significativa de la angina, mayor en la rama de ICP. Hay que destacar que el 32,6% de los pacientes que siguieron inicialmente tratamiento médico precisaron revascularización percutánea durante el seguimiento y que el 21,1% de los pacientes de la rama de ICP también precisaron un nuevo procedimiento de revascularización percutánea ($p < 0,001$). El análisis por subgrupos de pacientes no identificó ningún colectivo en el que la ICP fuese superior al tratamiento médico.

Conclusiones: Aunque la ICP añadida al tratamiento médico óptimo consigue mayores reducciones de la angina, no demuestra reducciones en mortalidad, infarto de miocardio o ingresos por síndrome coronario agudo.

Comentario

El estudio *COURAGE* ha despertado un gran debate a raíz de sus resultados, al mostrar que el tratamiento médico de la angina crónica estable es igual de eficaz que el tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias. Una de las grandes virtudes del estudio ha sido la gran adherencia a un tratamiento médico intensivo en ambos grupos, que consiguió un excelente control de todos los factores de riesgo y reducción eficaz de los síntomas. Además, el estudio excluyó del reclutamiento a gran número de pacientes, por lo que finalmente quedaron incluidos muchos pacientes de bajo riesgo en los que el tratamiento percutáneo añadido al excelente tratamiento médico aporta pocos beneficios, por la baja incidencia de complicaciones esperables. Por otra parte, casi todas las intervenciones percutáneas se realizaron implantando endoprótesis o recubiertas, lo que hace que esta rama de tratamiento no sea tan óptima y actual como la de tratamiento médico.

Torcetrapib y riesgo coronario

Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al.; for the ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.

Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado que comparó el tratamiento con torcetrapib (inhibidor selectivo de la enzima llamada proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP: *cholesteryl ester-transfer protein*) o placebo añadido a atorvastatina. El estudio incluyó a 15.067 pacientes con cardiopatía isquémica conocida o diabetes mellitus de tipo 2 sin enfermedad coronaria (18,8% del total). El objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de una complicación cardiovascular grave (mortalidad por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular o ingreso por angina inestable); los objetivos secundarios incluyeron cada uno de los componentes del primario por separado, la mortalidad y los cambios en los valores séricos de LDL y HDL. El estudio fue intervenido y suspendido prematuramente por un comité externo a los investigadores.

Todos los pacientes siguieron medidas para modificación del estilo de vida y alimentación de 4 a 10 semanas, durante las cuales se inició tratamiento con atorvastatina a las dosis necesarias para conseguir valores de LDL inferiores a 100 mg/dL. A los pacientes que alcanzaron este valor se les añadieron aleatoriamente 60 mg/día de torcetrapib o placebo. En todos los pacientes se realizó seguimiento de los niveles séricos de lípidos, potasio, filtrado glomerular e intervalo QT del electrocardiograma. Se realizaron controles analíticos en un laboratorio centralizado de los valores de aldosterona de una muestra aleatoria de pacientes.

La edad media de los pacientes fue 61,3 años (el 78% de ellos, varones) y la media de seguimiento quedó establecida en 550 días. Durante el periodo de observación se detectaron cambios ligeramente significativos del perfil lipídico de los pacientes tratados con atorvastatina; sin embargo, en la rama de tratamiento con torcetrapib se apreció reducción significativa de los valores de LDL (25%) junto a elevación del 72% en los valores de HDL. Se observó aumento de la presión arterial sistólica de 5,4 mmHg en los pacientes tratados con torcetrapib, así como descenso de los valores de potasio y aumento ligero del filtrado glomerular. El intervalo QT se prolongó en 3,3 ms de media en la rama de torcetrapib y se acortó en 0,3 ms en la rama de atorvastatina. El análisis de los valores séricos de aldosterona demostró que en los pacientes que recibieron torcetrapib se produjo una elevación sérica significativa a lo largo del seguimiento; este hecho no se

observó en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con atorvastatina.

Respecto a las complicaciones, se observó aumento significativo de la incidencia de cualquier complicación cardiovascular grave (CR = 1,25; IC al 95%: de 1,09 a 1,44; $p = 0,001$) y de cada una de las complicaciones por separado. Se produjeron 93 muertes en la rama de tratamiento con torcetrapib y 59 en la de atorvastatina (CR = 1,14; IC al 95%: de 1,04 a 1,58; $p = 0,006$), sin advertirse interacción alguna entre la causa de muerte y el tratamiento recibido. En la rama de tratamiento con torcetrapib se observó mayor mortalidad por cáncer e infecciones, así como mayor incidencia de efectos secundarios relevantes como hipertensión arterial (18,7% frente a 7,5%; $p < 0,001$), angina de pecho (6,0% frente a 4,8%; $p = 0,001$) o disnea (4,2% frente a 3,2%; $p = 0,003$).

El análisis *post hoc* de las complicaciones demostró que la mayor mortalidad se produjo en los pacientes con descensos mayores de los niveles séricos de potasio. En los pacientes en que se observó el mayor ascenso de los valores de HDL no se registró aumento significativo de complicaciones cardiovasculares.

Conclusiones: El tratamiento con torcetrapib aumenta la mortalidad y morbilidad por motivos desconocidos, posiblemente relacionados con los efectos indirectos de la inhibición de la enzima CETP.

Comentario

Este estudio demuestra que la adición de torcetrapib al tratamiento intensivo con atorvastatina aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la mortalidad. Estudios previos habían demostrado que el torcetrapib consigue una inhibición eficaz de la enzima CETP, implicada en la transferencia de partículas de colesterol entre las LDL y las HDL, y que esto se asociaba con elevación muy importante de los valores de HDL y reducciones relevantes de las LDL. Sin embargo, existían dudas acerca de si este aumento de las HDL generaba lipoproteínas funcionalmente activas y si esto se traduciría en reducción de la aterosclerosis. Estudios recientes han demostrado que el torcetrapib no consigue regresión de las placas de ateroma de las arterias coronarias ni carótidas, y el estudio *ILLUMINATE* demuestra, además, aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares y no cardiovasculares.

Los motivos por los cuales el torcetrapib aumenta la mortalidad por complicaciones cardiovasculares parecen deberse a la generación de partículas de HDL no funcionales que, incluso, podrían ejercer efectos dañinos sobre las placas de ateroma. La explicación del aumento de incidencia de complicaciones no aterotrombóticas parece estar relacionada con efectos indirectos del torcetrapib como el aumento de los niveles de aldosterona, que aumentan la presión arterial, y las interacciones con el sistema inmune.

¿Endoprótesis recubiertas o no?

Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706-13.

Se trata de un metanálisis de los 8 estudios comparativos (*BASKET-AMI*, *Di Lorenzo*, *HAAMU-STENT*, *MISSION*, *PASSION*, *SESAMI*, *STRATEGY* y *TYPHOON*) realizados hasta la fecha que han analizado la eficacia de las endoprótesis recubiertas frente a las convencionales en angioplastia primaria por infarto agudo de miocardio y seguimiento de al menos 12 meses. El metanálisis incluyó a 2.786 pacientes, y las complicaciones analizadas son la incidencia de reintervención, trombosis endoprotésica, mortalidad y recidiva del infarto de miocardio.

La edad media de los pacientes varió entre 59,2 y 64,0 años. Cuatro estudios se realizaron con endoprótesis recubiertas de paclitaxel, dos con sirolimus y los otros dos estudios con ambos tipos. El único parámetro en el que las endoprótesis recubiertas demuestran ser superiores es sobre las reintervenciones en el primer año (5,0% frente a 13,3%); (CR = 0,38; IC al 95%: de 0,29 a 0,50; $p < 0,001$). El análisis al año de seguimiento muestra que la probabilidad de reintervención es superior siempre con las endoprótesis convencionales y que esta diferencia es constante durante todo el seguimiento. No se encontró mayor riesgo de trombosis endoprotésica en las recubiertas (CR = 0,80; IC al 95%: de 0,46 a 1,39; $p = 0,43$), ni diferencias en la mortalidad (CR = 0,76; IC al 95%: de 0,53 a 1,10; $p = 0,14$) ni de recurrencia del infarto de miocardio (CR = 0,72; IC al 95%: de 0,48 a 1,08; $p = 0,11$); el análisis de cada uno de estos resultados en fun-

ción del tipo de fármaco de recubrimiento de las endoprótesis mostró resultados similares. Cuando se analizó el parámetro combinado de mortalidad, recurrencia del infarto de miocardio o reintervención se observó beneficio de las endoprótesis recubiertas frente a las clásicas (CR = 0,53; IC al 95%: de 0,42 a 0,67; $p < 0,001$).

Conclusiones: El empleo de endoprótesis farmacoactivas en la angioplastia primaria del infarto agudo de miocardio es segura y aporta beneficios clínicos en relación a la disminución de reintervenciones respecto a las endoprótesis habituales.

Comentario

Desde la generalización del tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias, la reestenosis se ha convertido en uno de los puntos cruciales de la investigación farmacológica y técnica del intervencionismo coronario. La implan-

tación de endoprótesis es muy superior a la angioplastia con globo en términos de reestenosis, y la aparición de las endoprótesis impregnadas de fármacos antiproliferativos, en la última década, ha aportado cifras de reestenosis realmente bajas y cercanas a cero. Sin embargo, estas endoprótesis en el contexto de la angioplastia primaria sólo han sido refrendadas por estudios comparativos muy recientes y su uso se ha incorporado más tardíamente. Por otra parte, en el último año se ha venido suscitando un profundo debate acerca de la utilidad y beneficio de las endoprótesis farmacoactivas por la publicación de datos que apuntaban al mayor riesgo de trombosis y mortalidad tardía.

Aunque estos datos han sido ampliamente debatidos, el presente metanálisis clarifica que estas endoprótesis son seguras y reducen de forma significativa la necesidad de nuevos procedimientos sobre el mismo territorio coronario tratado.