

RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction). Candesartan, enalapril, o su combinación en insuficiencia cardíaca congestiva

(Circulation 1999; 100: 1056-1064. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D y col)

Metoprolol CR o placebo en un subdiseño factorial

(Circulation 2000; 101: 378-384. Yusuf S, Rouleau JL, Maggioni A y col)

El estudio

Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, paralelo, controlado contra placebo de diseño factorial parcial 3 x 2, con una randomización separada en dos etapas. En la etapa I, asignación aleatoria a candesartan (4, 8 o 16 mg), candesartan (4 u 8 mg) más enalapril (20 mg) o enalapril (20 mg) por un período de 17 semanas. En la etapa II, los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a recibir metoprolol CR 200 mg/día o placebo con un seguimiento adicional de 24 semanas. Para ser elegibles, los pacientes debían presentar insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA CF II a IV), una distancia < 500 metros en la caminata de 6 minutos y una fracción de eyección < 40%. Los puntos finales para el análisis de los efectos de candesartan (C), enalapril (E) o la combinación (Co) fueron la modificación en la distancia en la caminata de 6 minutos, en la fracción de eyección, los volúmenes ventriculares, los niveles neurohormonales y la CF de la NYHA a las semanas 17 o 18, y a la semana 43 del seguimiento. Se analizaron los mismos puntos finales con el agregado de los eventos clínicos y la calidad de vida (determinada según el cuestionario de Minnesota) para los grupos metoprolol (M) y placebo (P) en la semana 43. Un total de 768 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los diferentes grupos terapéuticos.

Co versus C versus E, los resultados

No se observaron diferencias significativas entre las distancias de las caminatas de 6 minutos en los pacientes asignados a candesartan (390 ± 6 m), enalapril (385 ± 6 m) o su combinación (387 ± 11 m), tampoco en la CF de la NYHA o en el índice de calidad de vida. En el seguimiento se observó una tendencia no significativa a un incremento mayor de la fracción de eyección con el tratamiento de Co respecto de E o C por separado (Co $0,025 \pm 0,004$ versus E $0,015 \pm 0,005$ o C $0,015 \pm 0,004$) y a un aumento menor de los volúmenes ventriculares (Co VFD 8 ± 4 ml versus C 27 ± 4 ml o E 23 ± 7 ml; $p < 0,01$). La presión disminuyó más en el grupo de Co en comparación con C o E solos (6 ± 1 mm Hg; $p < 0,05$). Los niveles de aldosterona disminuyeron a las 17 semanas pero no a las 43 semanas en el grupo Co

respecto de los niveles observados en los otros dos grupos. La modificación en los niveles de péptido natriurético auricular también disminuyeron más en el grupo Co ($p < 0,01$). No se observaron diferencias en la ocurrencia de eventos clínicos entre los tres grupos terapéuticos (mortalidad total Co 8,7% versus C 6,1% versus E 3,7%; $p = 0,15$; mortalidad total u hospitalización por insuficiencia cardíaca Co 16,8% versus C 17,5% versus E 9,2%; $p = 0,11$).

Conclusiones

Los autores sugieren que el tratamiento de Co podría resultar de mayor beneficio que la utilización aislada de E o C para mejorar la remodelación ventricular y el antagonismo neurohormonal. Sin embargo, estos hallazgos requieren el desarrollo de estudios mayores para poder alcanzar conclusiones definitivas sobre el tema. Por otro lado, cabe destacar (aunque no fuera el punto final primario del estudio) un hallazgo preocupante: existió una tendencia (no significativa) a una ocurrencia mayor de eventos clínicos en los grupos C o Co en comparación con el grupo E.

M versus P, los resultados

Cuatrocientos veintiséis pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir M o P en la semana 24. El tratamiento con M no afectó la distancia en la caminata de 6 minutos, la CF de la NYHA o el índice de calidad de vida. Sin embargo, el grupo M demostró un incremento menor de los volúmenes ventriculares ($p = 0,01$) y un incremento mayor de la fracción de eyección ($p = 0,001$). Los pacientes que recibieron M presentaron descensos mayores en los niveles de angiotensina II ($p = 0,036$) y renina ($p = 0,032$), y un ascenso mayor de los niveles de péptido natriurético auricular ($p < 0,01$). Existió un número menor de muertes en el grupo M (3,4% versus 8,1% P).

Conclusiones

Cuando se adiciona M a un tratamiento de base con C, E o su Co en pacientes con insuficiencia cardíaca se obtiene mejoría de la función y de la remodelación ventricular, así como un mejor antagonismo neurohormonal. Estos efectos beneficiosos se

correlacionaron con una mortalidad menor en este ensayo. Estos hallazgos constituyen la explicación fisiopatológica del beneficio que se observa sobre la mortalidad total en los grandes ensayos de interven-

ción efectuados con drogas betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Dr. Ernesto Ferreirós

The Washington radiation for in-stent restenosis trial for long lesions (long wrist) Ensayo de radiación de Washington para reestenosis *intrastent* en lesiones largas (brazo)

(Publicación del American College of Cardiology, Año 2000, website ACC. Ron Waxman)

Ninguno de los dispositivos terapéuticos de uso habitual en Cardiología Intervencionista ha demostrado eficacia para el tratamiento de la reestenosis difusa proliferativa *intrastent*. Las expectativas de nueva reestenosis cuando la proliferación neointimal supera los bordes del *stent* son del orden del 70%-80%. La braquiterapia con radiación gamma intracoronaria ha demostrado que reduce la recurrencia de reestenosis *intrastent* en lesiones relativamente cortas (10 a 15 mm), pero su eficacia en reestenosis *intrastent* de mayor largo aún no ha sido demostrada.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la radiación gamma (Iridium 192) en el tratamiento de reestenosis *intrastent* de 36 a 80 mm de largo e isquemia miocárdica objetivada. Ciento veinte pacientes con este tipo de reestenosis fueron randomizados a Ir 192 o placebo. El punto final del estudio fue comparar a los 6 meses morbilidad, mortalidad y necesidad de revascularización. La población se caracterizó por una alta prevalencia de diabetes, enfermedad de múltiples vasos y cirugía de *bypass* previa. Inmediatamente antes de la terapia radiante, los pacientes de esta rama recibieron tratamiento con aterectomía rotacional y *stent* adicional en aproximadamente dos tercios de los casos. A los 6 meses, la reincidencia de reestenosis fue del 32% y del 71% en los brazos Ir 192 y placebo, respec-

tivamente ($p = 0,0002$). Hubo más oclusiones por trombosis entre los 30 y los 180 días en el brazo Ir 192 que en el brazo placebo (15% *versus* 6,7%). El *edge effect* o proliferación *extrastent* se observó con más frecuencia con Ir 192 que con placebo (13,1% *versus* 6,6%).

Este estudio demuestra la eficacia del tratamiento con Ir 192 de la reestenosis difusa *intrastent*. Aún prevalecen algunas de las importantes limitaciones que se observaron previamente en otros estudios con el mismo emisor: trombosis *intrastent* entre los 30 y los 180 días del tratamiento radiante, consecuente mayor incidencia de infartos no Q (igual mortalidad), efecto "indeseable" proliferativo en ambos márgenes del *stent*. Los autores estiman que la trombosis se podría reducir prolongando el tratamiento con antiplaquetarios orales más allá de los 30 días (hasta 6 meses) y evitando el implante de un nuevo *stent intrastent*. La lenta endotelización de la superficie irradiada, que se completaría probablemente entre los 30 y 120 días, favorecería la formación tardía de trombos. La ocurrencia de oclusión tardía por trombosis en el brazo placebo no fue despreciable (6,7%) y se relacionó directamente con el "reimplante" de *stent*.

Dr. Jorge H. Leguizamón