

## **COPERNICUS - Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial**

(Datos preliminares presentados en el XXII Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología. Amsterdam, agosto de 2000)

El objetivo de este estudio fue el de determinar el efecto del carvedilol en comparación con placebo sobre todas las causas de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica severa.

Se evaluaron 2.289 pacientes con insuficiencia cardíaca de causa isquémica o no isquémica que presentaban síntomas en reposo o ante esfuerzos mínimos de  $\geq 2$  meses de antigüedad, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $< 25\%$  y que recibían tratamiento con diuréticos e IECA  $\geq 2$  meses, con ausencia o sólo evidencias mínimas de retención de líquido. Podían ingresar en el estudio los pacientes hospitalizados con excepción de los que requerían internación en unidades de cuidado intensivo, los que recibían diuréticos intravenosos pero que no hubieran requerido drogas vasodilatadoras o inotrópicas dentro de los 4 días de la inclusión. Se efectuó una aleatorización 1:1 a recibir carvedilol o placebo con dosis inicial de 3,125 mg 2 veces por día y duplicación de la dosis cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo de 25 mg 2 veces por día. La edad media de los pacientes incorporados fue de 63 años y la FEVI, del 20%; el 73,9% de los pacientes asignados a carvedilol alcanzaron la dosis de 25 mg 2 veces por día.

El estudio se interrumpió prematuramente (14/3/2000) debido a la reducción significativa de la mortalidad observada con carvedilol y a la mayor frecuencia de efectos adversos serios registrados con placebo. La mortalidad anual con placebo fue del 18,5% y con carvedilol del 11,4%. Durante el seguimiento medio de 29 meses, el carvedilol redujo sig-

nificativamente la mortalidad [RR: 35%; IC: 95% (19-48);  $p < 0,0002$ ]. La reducción en la mortalidad fue comparable en los diferentes subgrupos analizados: de acuerdo con la edad ( $< 65$  años y  $\geq 65$  años), el sexo (hombres y mujeres), la etiología de la cardiopatía (isquémica y no isquémica) y el deterioro de la función ventricular (FEVI  $< 20\%$  y  $\geq 20\%$ ). Asimismo, el beneficio del carvedilol sobre la mortalidad fue evidente aun en los subgrupos de alto riesgo.

| Subgrupos  | Mortalidad total (%) |            | RR (IC 95%)      |
|--|----------------------|------------|------------------|
|  | Placebo              | Carvedilol |                  |
| FEVI $< 20\%$<br>Hospitalización en el último año        | 22,5                 | 17,9       | 0,58 (0,34-0,98) |
| FEVI $< 15\%$<br>Tres hospitalizaciones en el último año | 25,0                 | 19,0       | 0,64 (0,43-0,96) |
| Uso reciente de inotrópicos o vasodilatadores            | 25,3                 | 16,7       | 0,50 (0,27-0,90) |

El retiro permanente de la medicación en el seguimiento fue mayor en el grupo placebo. Los autores concluyen que este estudio demuestra la utilidad del tratamiento crónico con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca severa y extiende los beneficios de esta droga ya observados en pacientes con síntomas leves a moderados a aquellos que se encuentran en un estadio más avanzado de la enfermedad.

Dr. Hugo Grancelli

## **Estudio GUSTO IV ACS (Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes)**

(Datos preliminares presentados en el XXII Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología. Amsterdam, agosto de 2000)

El doctor Martin Simoons, de Rotterdam, Holanda, presentó los resultados clínicos del Estudio GUSTO IV. Este estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con un grupo placebo, fue diseñado para esta-

blecer la seguridad y la eficacia de la infusión de abiciximab durante 24 o 48 horas en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del segmento ST, que no tenían programada una angio-

grafía o una intervención coronaria percutánea. Los pacientes fueron asignados en forma aleatorizada a uno de tres grupos: 1) placebo; 2) una infusión de abciximab durante 24 horas (bolo de 0,25 mg/kg seguido de 0,125 µg/kg/min hasta 10 µg/min); 3) una infusión de abciximab durante 48 horas. Para definir el SCA se obtuvieron muestras de sangre para determinar los niveles enzimáticos de CK y CK-MB basal y luego de 8, 16, 24, 36 y 48 horas. La presencia de infarto de miocardio (IAM) se definió por una elevación enzimática de CK-MB por lo menos tres veces por encima del límite superior normal. El objetivo primario del estudio fue el punto final combinado de muerte o infarto de miocardio a los 30 días.

Se incorporaron 7.800 pacientes de 458 centros en 24 países. La edad media fue de 65 años, el 62% eran hombres, el 22% diabéticos, el 31% tenían infarto previo, el 10% antecedentes de angioplastia y el 10% de cirugía coronaria previa. Los diagnósticos de presentación fueron: infarto en evolución en el 28%, troponina elevada y depresión del segmento ST en el 32% y angina inestable en los restantes. En el 85% de los pacientes se utilizó heparina no fraccionada y en el 13% heparina de bajo peso molecular.

#### Resultados

No hubo diferencias en el punto final primario a los 30 días, de muerte o infarto de miocardio entre las tres ramas de tratamiento: 8% en el grupo placebo, 8,2% en el grupo abciximab durante 24 horas y 9,1% para el grupo abciximab administrado por 48 horas ( $p = NS$ ). La tasa de mortalidad a los 30 días fue del 3,9% para el grupo placebo y del 3,4% y el 4,2% para los grupos con infusión de abciximab durante 24 y 48 horas, respectivamente. El punto final combinado de muerte, infarto de miocardio y revascularización a los 30 días no fue diferente entre los tres grupos: 35% para el placebo, 33% para 24 horas de abciximab y 36% para 48 horas de abciximab ( $p = NS$ ).

La incidencia de eventos de sangrado fue la siguiente:

| Evento                                | Placebo | Abciximab<br>24 horas | Abciximab<br>48 horas |
|---------------------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| Sangrado mayor                        | 0,3%    | 0,6%                  | 1,0%*                 |
| Sangrado menor                        | 1,5%    | 2,5%*                 | 3,6%*                 |
| Trombocitopenia<br>plaquetas < 50.000 | 0,04%   | 1,6%                  | 1,4%                  |
| Transfusión                           | 0,7%    | 0,8%                  | 1,3%*                 |
| Hemorragia<br>intracraneana           | 0,08%   | 0,19%                 | 0,15%                 |

\* Estadísticamente significativo.

Se ha generado un punto de discusión en el hecho de que el Estudio GUSTO IV incluyó más muje-

res (38%) que otros ensayos de angina inestable con IIb/IIIa. La angina inestable es más difícil de diagnosticar en las mujeres, quienes frecuentemente muestran cambios electrocardiográficos anormales en ausencia de enfermedad coronaria.

Otra observación confusa resulta del hecho de que, contrariamente a los ensayos previos de angina inestable con inhibidores glucoproteicos IIb/IIIa, los pacientes tratados con abciximab no demostraron mejores resultados en el subgrupo de pacientes con niveles elevados de troponina, según puede observarse:

#### Pacientes con troponina elevada:

| Evento                      | Placebo | Abciximab<br>24 horas | Abciximab<br>48 horas |
|-----------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| Muerte/IAM a los<br>30 días | 9,7%    | 10,2%                 | 11,7%                 |

#### Pacientes sin troponina elevada:

| Evento                      | Placebo | Abciximab<br>24 horas | Abciximab<br>48 horas |
|-----------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| Muerte/IAM a los<br>30 días | 5,3%    | 5,9%                  | 6,0%                  |

#### Subestudio de heparina de bajo peso molecular

El doctor Lars Wallentin, de Uppsala, Suecia, presentó los resultados del Subestudio GUSTO IV de Heparina de Bajo Peso Molecular. En este subestudio definido prospectivamente, 974 pacientes que recibieron dalteparina o heparina fueron aleatorizados a una de tres ramas de tratamiento: placebo, infusión de abciximab durante 24 horas y administración de abciximab por 48 horas. Cabe destacar que hubo una proporción más elevada de pacientes con troponina positiva entre los pacientes con dalteparina que recibieron placebo (73%) en comparación con aquellos con dalteparina que recibieron abciximab (69%), pacientes con heparina que recibieron placebo (48%) y los pacientes con heparina que recibieron abciximab (50%). Los pacientes del grupo dalteparina eran de mayor edad (promedio 67 años) que aquellos que recibieron heparina (promedio 65 años).

No hubo diferencia en el punto final primario de muerte o IAM a los 30 días entre los pacientes con dalteparina o heparina en las tres ramas de tratamiento.

#### Incidencia de sangrado mayor:

|             | Placebo | Abciximab |
|-------------|---------|-----------|
| Dalteparina | 0,7%    | 1,3%      |
| Heparina    | 0,2%    | 0,8%      |

#### Incidencia de sangrado menor

|             | Placebo | Abciximab |
|-------------|---------|-----------|
| Dalteparina | 1,3%    | 4,0%      |
| Heparina    | 1,6%    | 3,2%      |

Los análisis de subgrupos en la cohorte con dalteparina no demostraron diferencias en el punto final primario combinado a los 30 días en los tres brazos de tratamiento (subgrupos con troponina positiva, depresión del segmento ST, revascularización a 30 días y diabetes mellitus).

#### *Conclusiones*

En los pacientes con síndromes coronarios agu-

dos sin depresión del segmento ST que no tenían programada una angiografía coronaria, la infusión de abciximab durante 24 o 48 horas no es superior al placebo. En el subgrupo de pacientes tratados con dalteparina se observó una ausencia similar de efecto positivo.

**Dra. María I. Sosa Liprandi**