

Ensayos clínicos que cambiaron la práctica de la cardiología: fortalezas y debilidades

DR. EDGARDO SANDOYA

PALABRAS CLAVE: ENSAYOS CLÍNICOS
REVISIÓN [TIPO DE
PUBLICACIÓN]

KEY WORDS: CLINICAL TRIALS
REVIEW [PUBLICATON TYPE]

INTRODUCCIÓN

A principios de la década de 1980 los tratamientos empleados en el manejo de las enfermedades cardiovasculares habitualmente carecían de una evaluación apropiada de su eficacia y seguridad. Drogas como la digital, indicada por 200 años en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, o la nifedipina, uno de los antihipertensivos más empleados en ese entonces, se administraban sin saber si reducían o aumentaban la mortalidad. Esto sucedía porque hasta ese momento los estudios clínicos evaluaban el efecto de los fármacos sobre variables intermedias como presión arterial, arritmias o colesterol, pero no estaban diseñados para determinar su impacto en la mortalidad.

A mediados de los 80, el Instituto Mario Negri de Milán y la Universidad de Oxford implementaron la investigación clínica de poblaciones, la que vendría a cambiar esta situación ^(1,2). Estos grupos desarrollaron estudios clínicos randomizados de diseño simple pero metodológicamente riguroso, para tratar de dar respuesta a problemas importantes del área cardiovascular ⁽³⁾. Este tipo de investigación clínica implicó un cambio de paradigma en relación con lo que era la investigación hasta entonces (tabla 1).

La investigación clínica hasta ese momento analizaba múltiples variables; por ejemplo, en el infarto agudo de miocardio (IAM) se evaluaba presión intraarterial, densidad arrítmica, presión capilar pulmonar, gasto cardíaco, curva enzimática y otras variables igualmente importantes, pero que no permitían saber si el trata-

miento reducía o no la mortalidad. Esta investigación, desarrollada en centros de referencia en pacientes seleccionados, a los que se medía múltiples variables empleando equipamiento sofisticado, no daba respuesta a la pregunta esencial ¿reduce la mortalidad?, sino que generaba más incertidumbre en torno a ello.

El ejemplo que permite ilustrar esto cabalmente es el del tratamiento fibrinolítico del IAM. Entre 1959 y 1985 se habían realizado 33 ensayos clínicos para evaluar su efectividad; 19 de ellos mostraban que este fármaco reducía la mortalidad, pero 14 decían lo contrario, por lo que en la práctica no se sabía qué conducta adoptar ⁽⁴⁾. En 1986 el estudio GISSI, realizado en 11.712 pacientes de 176 unidades coronarias de toda Italia, demostró que la estreptoquinasa reducía la mortalidad, acabando así con una incertidumbre de más de 25 años ⁽¹⁾.

La investigación clínica de poblaciones, que abarca a la generalidad de los pacientes asistidos en gran cantidad de centros, con diferentes culturas y situación socioeconómica, permite que sus resultados sean trasladables a la asistencia real. La diferencia esencial de estos ensayos clínicos con respecto a los que se realizaban hasta ese momento radica en que estos tienen como objetivo principal conocer el efecto del tratamiento sobre la mortalidad, incluyendo el número de pacientes necesarios para ello.

La presente revisión analiza los estudios de más impacto en la práctica asistencial en nuestro medio, incluyendo los ensayos clínicos randomizados más relevantes o que mejor ejem-

Centro de Ciencias Biomédicas, Universidad de Montevideo.

Correo electrónico: esandoya@um.edu.uy

Recibido abril 18, 2007; aceptado abril 25, 2007.

TABLA 1. CAMBIO DE PARADIGMA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS ANTES Y DESPUÉS DE LA DÉCADA DE 1980

	<i>Antes</i>	<i>Después</i>
Objetivo	Presión arterial, arritmias, colesterol	Muerte
Pacientes	100	10.000
Centros	1-2 de punta	Cientos
VARIABLES	20-30	1-2 (muerte, infarto)
Diseño	Complejo	Simple
Investigan	Investigadores	Clínicos
Aplicabilidad	Limitada	Amplia

TABLA 2. β-BLOQUEANTES POST INFARTO

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
Noruego	1.884	16 meses	Timolol 20 mg	Mortalidad	17
BHAT	3.837	25 meses	Propranolol 140-240 mg	Mortalidad	39

plifican los problemas metodológicos de la investigación clínica, o ambos, seleccionados con los inevitables sesgos y preferencias personales de quien esto escribe.

Los resultados de cada estudio se presentan como NNT, es decir el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un evento (de características similares a los del estudio, durante el mismo tiempo que duró el estudio, con el mismo fármaco y en la misma dosis). Esta forma de expresar el resultado emplea unidades tangibles, a diferencia del riesgo relativo, la reducción de riesgo absoluto, la reducción de riesgo relativo o el odds ratio, otras formas de expresar lo mismo pero de manera más abstracta.

ESTUDIOS DE LA DÉCADA DE 1980

β-BLOQUEANTES POSTINFARTO

En 1981 el estudio noruego⁽⁵⁾ realizado en pacientes post IAM mostró que el timolol reducía la mortalidad, lo que luego también se observaría con propranolol (BHAT)⁽⁶⁾ y con atenolol (ISIS-1)⁽⁷⁾, en este último caso administrado durante siete días en la fase aguda del IAM. A partir de estos estudios se estableció la necesidad de indicar β-bloqueantes a todos los pacientes con IAM, excepto que tengan contraindicaciones para ello (tabla 2).

TROMBOLÍTICOS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

En 1986 se publicó el estudio italiano GISSI, el que mostró que la estreptoquinasa reducía la mortalidad en la etapa aguda del IAM, y que dicho beneficio era mayor cuando más precozmente se administrara el tratamiento⁽¹⁾ (tabla 3). El estudio internacional ISIS-2 arrojaría resultados similares, dos años después⁽²⁾. La publicación de estos estudios significó una verdadera revolución en la práctica asistencial y en el mundo académico. En la práctica porque quienes asistíamos a los pacientes con IAM hasta ese momento nos limitábamos a tener el desfibrilador pronto y a contemplar cómo el IAM evolucionaba ante nuestros ojos sin poder hacer nada para modificar esa evolución. Del punto de vista académico fue una revolución, porque los pocos centros de punta, fundamentalmente norteamericanos, que monopolizaban la generación del conocimiento en torno al tema, no aceptaron fácilmente la situación. Es anecdótico, pero ilustrativo, el hecho de que cuando se publicó GISSI en Lancet, el NIH de EE.UU. envió a uno de sus principales directores a Italia para ver si realmente los italianos habían hecho un estudio con tantos pacientes y en tantos centros⁽⁸⁾.

El estudio sudamericano EMERAS (en el que participaron varios centros de Montevideo y del interior de nuestro país), evaluó el efecto de la estreptoquinasa en pacientes con

TABLA 3. TROMBOLÍTICOS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
GISSI	11.712	21 días	Estreptoquinasa 1.500.000 U	Mortalidad	45
ISIS-2	17.187	35 días	Estreptoquinasa 1.500.000 U	Mortalidad	36
EMERAS	4.534	35 días	Estreptoquinasa 1.500.000 U	Mortalidad	NS
FTT	58.600	35 días	Fibrinolíticos	Mortalidad	54

TABLA 4. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
ISIS-2	17.187	35 días	Ácido acetilsalicílico 160 mg	Mortalidad	41

TABLA 5. ENALAPRIL EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CLASE IV

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
CONSENSUS	253	6 meses	Enalapril 20-40 mg	Muerte	6

TABLA 6. BY-PASS CORONARIO EN EL ANGOR ESTABLE

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
Europeo	767	5 años	By-pass coronario	Muerte	10
CASS	780	6 años	By-pass coronario	Muerte	NS
Veteranos	686	6 años	By-pass coronario	Muerte	NS
Meta-análisis	2.649	10 años	By-pass coronario	Muerte	25

IAM entre seis y 24 horas de evolución, pero no tuvo la cantidad de pacientes necesaria para demostrar o descartar el beneficio de la trombolisis tardía⁽⁹⁾. El metaanálisis de todos los ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.000 pacientes FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) permitió demostrar que la trombolisis es beneficiosa entre las cero y las 12 horas de iniciado el cuadro, siendo mayor el beneficio cuanto más precoz sea el tratamiento⁽¹⁰⁾ (tabla 3).

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El estudio ISIS-2, además del tratamiento trombolítico evaluó mediante su diseño factorial 2 x 2, el efecto del ácido acetilsalicílico en el

IAM, observando una reducción de la mortalidad de la misma magnitud que la observada con el tratamiento fibrinolítico⁽²⁾ (tabla 4). Este hallazgo fue muy importante pues muestra cómo un tratamiento sencillo, el que puede ser administrado en cualquier contexto asistencial, tiene un beneficio de similar magnitud al del tratamiento de reperfusión.

ENALAPRIL EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CLASE IV

En 1987 el estudio escandinavo CONSENSUS mostró que el enalapril reducía en 54% la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV. El impacto de este tratamiento es tan importante que por cada seis pacientes en clase IV que son tratados con 20-40 mg diarios de enalapril durante seis meses se evita una muerte⁽¹¹⁾ (tabla 5).

TABLA 7. ANTIHIPERTENSIVOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL LEVE

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
MRC	17.354	5 años	Propranolol / Tiazida	ACV	175

BY-PASS CORONARIO EN EL ANGOR ESTABLE

Desde su introducción quedó claro que el by-pass era muy efectivo para el alivio de la angina. Entre 1982 y 1984 se publicaron los ensayos clínicos randomizados que evaluaron el efecto del by-pass coronario sobre la mortalidad en pacientes con angina estable. El primero de ellos, el estudio Europeo, mostró reducción significativa de la mortalidad con esta terapéutica, pero ni el estudio CASS ni el de la Administración de Veteranos mostraron dicho beneficio ⁽¹²⁾ (tabla 6). Los resultados divergentes observados se explican por el escaso número de pacientes y la baja mortalidad observada en estos estudios *. La información cambió en 1994 cuando se publicó un metaanálisis de la evolución a diez años de los pacientes de los tres estudios (lo que acumuló mayor número del evento muerte) y de otros cuatro más pequeños totalizando 2.649 pacientes ⁽¹²⁾. A los

diez años la incidencia de la mortalidad fue 30% en el grupo de tratamiento médico y como la reducción de riesgo relativo esperada era de 20%, con 2.300 pacientes fue suficiente para demostrar el beneficio de esta terapéutica (tabla 6).

ANTIHIPERTENSIVOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL LEVE

En 1985 el estudio británico del Medical Research Council fue el primer ensayo clínico randomizado con número adecuado de pacientes que mostró que los antihipertensivos reducían la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) en hipertensos leves ⁽¹³⁾ (tabla 7). A partir de este estudio pionero una gran cantidad de ensayos clínicos randomizados han evaluado diferentes terapéuticas en la hipertensión arterial leve y moderada.

* El número de individuos a incluir en un ensayo clínico randomizado depende de dos variables: a) incidencia del evento a analizar; b) reducción de riesgo relativo del evento que se espera obtener con el tratamiento, como se aprecia en la tabla inferior. Número de pacientes necesarios para un ensayo clínico randomizado (para $\alpha=0,05$ y $\beta=0,90$)

		<i>Incidencia de eventos</i>				
		<i>10%</i>	<i>15%</i>	<i>20%</i>	<i>30%</i>	<i>40%</i>
Reducción de riesgo relativo	10%	36.000	22.650	16.000	9.300	6.000
	20%	8.600	5.300	3.900	2.300	1.500
	30%	3.600	2.250	1.650	1.000	650
	40%	2.000	1.250	850	550	350
	50%	1.200	750	550	300	250

Modificada de Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988; 260:2088-93.

Si el evento a analizar es muy frecuente el número de pacientes requeridos será menor, si, por el contrario, el evento es poco frecuente, el número será mayor. Por ejemplo, el evento muerte en la insuficiencia cardíaca clase IV es cercano a 40%, por lo que los pacientes necesarios estarán entre 250 y 6.000 (ver tabla). En el caso de la angina estable, con una mortalidad menor a 10%, el número de pacientes se situará entre 1.200 y 36.000. La otra variable que define el número de pacientes es el beneficio que se espera obtener con el tratamiento, expresado como reducción del riesgo relativo. En un estudio en pacientes similares a los de CONSENSUS (reducción del riesgo relativo cercano a 50%) el número se situaría en 250; en un estudio en angina estable (reducción de riesgo relativo cercano a 20%) el número se situaría próximo a 8.600, un número muy superior al que tuvieron los estudios que investigaron el efecto del by-pass. Cuando se considera a las afecciones frecuentes de la cardiología, el beneficio esperable es habitualmente próximo a 20% de reducción del riesgo relativo. Esto sucede cuando se considera la totalidad de los pacientes de una enfermedad, es distinto si se toma el subgrupo de más alto riesgo, como el ejemplo que vimos antes para la insuficiencia cardíaca. En caso de que se trate de un subgrupo de alto riesgo, la magnitud del beneficio esperado habitualmente es mayor.

TABLA 8. WARFARINA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR CRÓNICA

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
AFASAK	671	2 años	Warfarina versus aspirina	Combinado	22
BAATAF	420	2,2 años	Warfarina versus placebo	Combinado	21

TABLA 9. ANTIARRÍTMICOS POSTINFARTO

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
CAST	1.498	10 meses	Flecainida / Encainida	Muerte	-
CAST-II	1.325	14 días	Morizicina	Muerte	-

TABLA 10. DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
SOLVD	2.596	41 meses	Enalapril 5-20 mg	Muerte	10
SAVE	2.226	42 meses	Captopril 20 mg	Muerte	23

WARFARINA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR CRÓNICA

En 1989 el estudio AFASAK demostró que en pacientes con fibrilación auricular crónica la warfarina prevenía la incidencia de eventos combinados (ACV, accidente isquémico transitorio, embolia periférica, embolia sistémica) en relación con placebo y aspirina ⁽¹⁴⁾ (tabla 8). Resultados similares fueron observados con el estudio BAATAF en 1990 ⁽¹⁵⁾.

ANTIARRÍTMICOS POSTINFARTO

Esta década cerró con los resultados de un estudio que impactó fuertemente en el manejo de las arritmias ventriculares. El estudio CAST mostró que en pacientes con arritmias ventriculares post IAM, los antiarrítmicos flecainida y encainida suprimían las arritmias pero aumentaban la mortalidad ⁽¹⁶⁾ (tabla 9).

Esta investigación dejó en claro la necesidad de disponer de ensayos clínicos randomizados que evaluaran la mortalidad cuando se analiza una nueva terapéutica, pues al considerar objetivos intermedios podría suceder lo que se observó con esos fármacos, al igual que con morizicina (CAST-II) ⁽¹⁷⁾, que redujo las arritmias y aumentó la mortalidad. Poco después otro estudio en insuficiencia cardíaca –PROMISE– ⁽¹⁸⁾ mostró que la milrinona, un inhibidor de la fosfodiesterasa, aumentaba el inotropismo pero al mismo tiempo incrementaba la mortalidad.

ESTUDIOS DE LA DÉCADA DE 1990

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

En la década anterior el enalapril había demostrado reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional IV. En 1991 el estudio SOLVD mostró que este fármaco también era efectivo en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II y III ⁽¹⁹⁾ (tabla 10). Al año siguiente el estudio SAVE demostró que el captopril era capaz de prevenir el desarrollo de falla cardíaca en pacientes post IAM asintomáticos y con fracción de eyección (FE) <40% ⁽²⁰⁾. Lo mismo sucedió en el estudio SOLVD: prevención en pacientes con FE <35% tratados con enalapril ⁽²¹⁾. En este caso no se demostró reducción de la mortalidad, dado que esta es relativamente baja en los pacientes asintomáticos con baja FE, pero sí hubo reducción del desarrollo de insuficiencia cardíaca y de las internaciones.

Debemos tener presente que la reducción de internaciones, si bien es muy importante para la calidad de vida del paciente y para los costos del sistema sanitario, es una variable de resultado que debe ser tomada con más reserva, pues depende de la decisión de un médico y de los sesgos que eso conlleva ⁽²²⁾.

TABLA 11. ANTIHIPERTENSIVOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA DEL ANCIANO

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
SHEP	4.736	4 años	Antihipertensivos varios	ACV	42
STOP	1.627	25 meses	Antihipertensivos varios	ACV	34

TABLA 12. ANGIOPLASTIA CORONARIA EN LA ANGINA ESTABLE

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
ACME	1.018	6 meses	ATC versus tratamiento médico	Muerte o IAM	NS
Metaanálisis	2.950	1 a 7 años	ATC versus tratamiento médico	Muerte IAM	NS NS

TABLA 13. ATC PRIMARIA VERSUS TROMBOLÍTICOS EN EL IAM

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
PAMI	395	30 días	ATC versus t-PA	Combinado	9
Metaanálisis	7.729	Etapa aguda	ATC versus trombolíticos	Muerte	43

ANTIHIPERTENSIVOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA DEL ANCIANO

En 1992 el estudio norteamericano SHEP en pacientes mayores de 60 años con hipertensión arterial sistólica (PA sistólica >160 mmHg y PA diastólica <90 mmHg) demostró que el tratamiento antihipertensivo reducía la incidencia de ACV ⁽²³⁾ (tabla 11). El estudio sueco STOP, realizado en pacientes de 70 a 84 años, también mostró reducción del ACV con el tratamiento antihipertensivo ⁽²⁴⁾. Estos estudios dieron por tierra con el concepto de que la presión arterial (PA) sistólica elevada en el anciano era normal al demostrar que reduciendo la PA sistólica se reducía la incidencia de ACV.

ANGIOPLASTIA CORONARIA EN LA ANGINA ESTABLE

Desde su introducción la angioplastia coronaria (ATC) mostró ser efectiva en la reducción de la angina. En 1992 se publicó el primer ensayo clínico randomizado que comparó ATC con tratamiento médico en angina estable (ACME), no mostrando diferencia en el evento combinado de muerte o IAM entre ambos tratamientos ⁽²⁵⁾ (tabla 12). Luego de este se realizaron otros diez ensayos clínicos randomizados en pacientes con angina estable, los que se analizaron en un metaanálisis publicado en 2005. Este estudio

totalizó 2.950 pacientes mostrando que la ATC no reduce la mortalidad ni previene el IAM entre estos pacientes cuando se le compara al tratamiento médico ⁽²⁶⁾ (tabla 12).

ATC PRIMARIA VERSUS TROMBOLÍTICOS EN EL IAM

En 1993 el estudio PAMI comparó el efecto de la ATC primaria versus t-PA en pacientes con IAM con menos de 12 horas de evolución, siendo el primero de una serie de ensayos clínicos randomizados que compararon estos dos tratamientos ⁽²⁷⁾ (tabla 13). Este estudio mostró reducción del evento combinado de muerte, reinfarto o ACV. En 2005, un metaanálisis que incluyó los 23 estudios realizados al respecto mostró superioridad de la ATC sobre los trombolíticos ⁽²⁸⁾. La evidencia actual muestra que en las tres primeras horas de evolución del IAM los trombolíticos son tan efectivos como la ATC, mientras que después de las tres y hasta las 12 horas de evolución la ATC es superior ^(29,30).

ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

En 1994 el estudio 4S ⁽³¹⁾ en pacientes con coronariopatía e hipercolesterolemia mostró que la simvastatina reduce la mortalidad, lo que posteriormente sería refrendado por el estudio LIPID ⁽³²⁾ con pravastatina (tabla 14). En 1996 el estudio CARE mostró que la pravastatina

TABLA 14. ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
4S	4.444	5 años	Simvastatina 20 mg	Muerte	30
CARE	4.159	5 años	Pravastatina 40 mg	Evento coronario	33

TABLA 15. ATC CON STENT VERSUS ATC CON BALÓN

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
BENESTENT	516	1 año	Stent versus ATC	Combinado	12
Metaanálisis	10.347	12,8 meses	Stent versus ATC	Muerte	NS
				IAM	NS
				Combinado	17

TABLA 16. SÍNTOMAS Y MEDICACIÓN A SEIS MESES DE ACUERDO AL GRUPO DE SEGUIMIENTO

<i>Seguimiento a seis meses</i>		<i>Grupo de seguimiento</i>		<i>p</i>
		<i>Clínico</i>	<i>Angiográfico</i>	
Angina	Inestable	5 (1%)	4 (1%)	NS
	Estable / Isquemia silente	53 (15%)	76 (21%)	0,041
Medicación	β-bloqueante	163 (47%)	185 (62%)	NS
	Bloqueante cálcico	129 (37%)	143 (40%)	NS
	Nitrato	96 (28%)	102 (29%)	NS

reducía eventos en pacientes con IAM y niveles de colesterol habituales⁽³³⁾. De esta forma se demostró que las estatinas, más allá de bajar los niveles de colesterol, eran capaces de prevenir los eventos cardiovasculares en pacientes con afección vascular previa, sin aumentar la mortalidad por cáncer como había sido sugerido previamente.

ATC CON STENT VERSUS ATC CON BALÓN

En 1994 el estudio BENESTENT comparó la ATC con stent con la ATC con balón en relación a un objetivo combinado de muerte, IAM, ACV, revascularización y by-pass (tabla 15). El estudio mostró reducción del objetivo combinado al cabo de un año. Al analizar los eventos por separado se observa que no hubo diferencia en mortalidad en IAM, en ACV, ni en by-pass. La única diferencia radicó en la necesidad de revascularización.

Luego de este estudio otros 22 ensayos clínicos randomizados compararon estas alternativas, estudios que fueron analizados en un metaanálisis en el año 2004. El mismo, que to-

talizó 10.347 pacientes, mostró que el uso de stent reducía el objetivo combinado de muerte, IAM, o necesidad de revascularización del vaso culpable. No hubo reducción de la mortalidad ni de la incidencia de IAM, sino exclusivamente reducción de la necesidad de revascularización del vaso culpable (tabla 15).

SEGUIMIENTO CLÍNICO O SEGUIMIENTO MEDIANTE ANGIOGRAFÍA POST ATC

El estudio BENESTENT II analizó si la realización de una angiografía coronaria a los seis meses, como se hace habitualmente en los ensayos clínicos randomizados de ATC, influiría en la indicación de una nueva ATC⁽³⁴⁾. Para investigarlo, los pacientes tratados mediante ATC con stent o ATC con balón fueron distribuidos al azar en dos grupos para el seguimiento a seis meses: uno de seguimiento clínico y otro de seguimiento angiográfico.

En los seis meses transcurridos desde la ATC hasta el seguimiento hubo similar incidencia de angina inestable en ambos grupos, pero mayor

TABLA 17. NÚMERO DE EVENTOS ENTRE LOS SEIS Y LOS 12 MESES POR GRUPO DE SEGUIMIENTO

	<i>Grupo de seguimiento</i>		<i>P</i>
	<i>Clínico</i>	<i>Angiográfico</i>	
Muerte	2	3	NS
IAM	4	2	NS
By-pass	0	5	0,06
Nueva ATC	21	40	0,02

TABLA 18. SÍNTOMAS Y MEDICACIÓN ENTRE SEIS MESES Y UN AÑO DE ACUERDO AL GRUPO DE SEGUIMIENTO

<i>Seguimiento a doce meses</i>		<i>Grupo de seguimiento</i>		<i>P</i>
		<i>Clínico</i>	<i>Angiográfico</i>	
Angina	Estable/Isquemia silente	44 (13%)	44 (13%)	NS
	Inestable	1 (0%)	4 (1%)	NS
Medicación	β-bloqueante	161 (47%)	167 (48%)	NS
	Bloqueante cálcico	130 (38%)	134 (39%)	NS
	Nitrato	93 (28%)	92 (27%)	NS

TABLA 19. ESTRATEGIA INVASIVA PRECOZ O CONSERVADORA EN ANGINA INESTABLE

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
TIMI-IIIB	1.473	42 días	Invasiva precoz	Combinado	NS
Metaanálisis	8.375	2 años	Invasiva precoz	Muerte	62

cantidad de angina estable/isquemia silente en el grupo de seguimiento angiográfico (tabla 16). Los autores destacan que les resulta llamativo que los pacientes con seguimiento angiográfico, más sintomáticos, no hubieran recibido más tratamiento con β-bloqueantes, bloqueantes cálcicos ni nitratos que los de seguimiento clínico (tabla 16).

Luego del seguimiento a los seis meses (y hasta los 12 meses) no existió diferencia significativa en mortalidad, IAM, y by-pass coronario entre ambos grupos, pero existió casi el doble de nueva ATC en el grupo de control angiográfico (tabla 17).

Los investigadores plantean que la mayor tasa de angina estable o isquemia silente, o ambos, en el grupo de seguimiento angiográfico, que se tradujo en mayor tasa de nueva ATC entre los seis y 12 meses, debe ser tomada con cautela, pues habitualmente el mismo cardiólogo

que realizaba la ATC llenaba el formulario de investigación, por lo que la interpretación de los síntomas pudo estar sesgada por el conocimiento de los hallazgos de la angiografía.

Luego de los seis meses no hubo diferencias en angina estable/isquemia silente, angina inestable ni en el uso de fármacos entre ambos grupos de seguimiento (tabla 18).

Si bien este es un estudio pequeño, su diseño y realización son válidos para analizar la hipótesis que deseaban explorar los autores. Su resultado es importante pues muestra cómo la indicación de nueva ATC estuvo claramente relacionada a la realización de la angiografía de control.

ESTRATEGIA INVASIVA PRECOZ O CONSERVADORA EN ANGINA INESTABLE

En 1994 se publicó el estudio TIMI-IIIB, el que analizó una estrategia invasiva precoz

TABLA 20. ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
WOSCOPS	6.595	59 meses	Pravastatina 40 mg	Combinado	30
Metaanálisis	14.109	5 años	Estatinas	Muerte coronaria	201

TABLA 21. β-BLOQUEANTES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
US-Carvedilol	1.094	6 meses	Carvedilol 25-50 mg	Muerte	22
CIBIS-II	2.647	1 año	Bisoprolol 10 mg	Muerte	18
MERIT-HF	3.991	1 año	Metoprolol CR/XL 200 mg	Muerte o internación	17
BEST	2.713	2 años	Bucindolol 50-100 mg	Muerte	34
COPERNICUS	2.289	10 meses	Carvedilol 37 mg	Muerte	18
CAPRICORN	1.959	15 meses	Carvedilol 50 mg	Muerte	29

versus una estrategia conservadora en pacientes con angina inestable o IAM no Q⁽³⁵⁾ (tabla 19). El mismo no mostró beneficio en el objetivo combinado de muerte, IAM, y ergometría positiva. Luego de este estudio se han realizado otros seis ensayos clínicos randomizados destinados a dar respuesta a esta misma pregunta. El estudio más reciente (ICTUS) mostró que en pacientes con angina inestable con troponina positiva no existía beneficio de una estrategia invasiva precoz en un objetivo combinado de muerte, IAM, o reinternación⁽³⁶⁾. En 2006 un metaanálisis de estos siete estudios mostró que una estrategia invasiva precoz reduce la mortalidad, el IAM, y la rehospitalización⁽³⁷⁾ (tabla 19), aunque los autores de ICTUS plantean que si se analizan juntos los tres estudios más recientes (y por ende los que han tenido manejo médico optimizado) esa diferencia no existe⁽³⁸⁾.

ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

En 1995 el estudio WOSCOPS mostró que en hombres con hipercolesterolemia sin enfermedad coronaria, la pravastatina reducía el objetivo combinado de IAM o muerte cardiovascular⁽³⁹⁾ (tabla 20). Los estudios AFCAPS/TEXCAPS⁽⁴⁰⁾ y ACAPS⁽⁴¹⁾ mostrarían resultados similares. Un metaanálisis de estos tres estudios mostró que además de reducir los eventos cardiovasculares no fatales, las estatinas reducen la mortalidad de causa coronaria⁽⁴²⁾.

β-BLOQUEANTES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En 1996 se publicó el estudio US-Carvedilol, el que mostró reducción de la mortalidad con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca⁽⁴³⁾ (tabla 21). En 1999 el estudio CIBIS-II⁽⁴⁴⁾ mostró similares resultados con bisoprolol, y en ese mismo año también se demostró con metoprolol CR/XL (MERIT-HF)⁽⁴⁵⁾. En 2001 se publicaron dos estudios que demostraron el beneficio de estos fármacos en pacientes con falla cardíaca severa, BEST⁽⁴⁶⁾ y COPERNICUS⁽⁴⁷⁾. Finalmente, el estudio CAPRICORN mostró que en pacientes estables con IAM entre tres y 21 días antes y FE ≤40% el empleo de carvedilol redujo la mortalidad⁽⁴⁸⁾.

DIGOXINA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En 1997 se publicó el estudio DIG, que mostró que la digoxina no tenía efecto en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal, pero que reducía de forma significativa la necesidad de internación⁽⁴⁹⁾ (tabla 22). Otros dos estudios mostraron que al suspender la digoxina a los pacientes con insuficiencia cardíaca que estaban tratados con este fármaco se deterioraba su sintomatología^(50,51).

ESTATINAS VERSUS ATC EN EL ANGOR ESTABLE

En 1999 el estudio AVERT comparó en pacientes con angor estable e hipercolesterolemia el tratamiento con 80 mg de atorvastatina versus ATC⁽⁵²⁾ (tabla 23). Su objetivo com-

TABLA 22. DIGOXINA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
DIG	6.800	37 meses	Digoxina 0,25 mg	Muerte Internación	NS 22
PROVED	88	3 meses	Digoxina 0,25 mg	Combinado	5
RADIANCE	178	3 meses	Digoxina 0,25 mg	Combinado	8

TABLA 23. ESTATINAS VERSUS ATC EN EL ANGOR ESTABLE

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
AVERT	341	18 meses	Atorvastatina 80 mg	Muerte Combinado	NS NS

TABLA 24. NIFEDIPINA Y OTROS ANTIHIPERTENSIVOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
INSIGHT	6.321	51 meses	Nifedipina 30 mg versus diuréticos y atenolol	Muerte	NS
Metaanálisis BPLTC	74.696		Diuréticos, β-B, IECA, BCC	Muerte	NS
Metaanálisis Staessen	62.605	2 a 8 años	Diuréticos, β-B, IECA, BCC	Muerte	NS

binado incluyó muerte cardiovascular, IAM, ACV, revascularización o internación. Al cabo de 18 meses no se observó diferencia en el objetivo combinado ni en mortalidad, IAM, ACV, revascularización o internación. Los pacientes incluidos tenían lesión en dos vasos (43%), y de descendente anterior en un porcentaje similar.

Sin duda, se trata de un pequeño estudio, el que no permite llegar a conclusiones definitivas, pero que puso sobre la mesa la interrogante, ¿puede ser efectivo el tratamiento que esté dirigido a tratar la carga de lesiones coronarias mediante estatinas en pacientes con angor estable? La ecografía intracoronaria ha mostrado que nunca existe una única lesión aislada, y que por cada lesión angiográficamente evidente existen numerosas lesiones pequeñas no detectables por este método (53). La mayoría de los eventos isquémicos se originan en lesiones pequeñas y blandas que se inestabilizan, y no en las placas duras de las lesiones severas, lo que explica por qué las es-

tatinas, actuando sobre la mayoría de las lesiones, son muy efectivas (54). Los diversos efectos de las estatinas (mejoría de la función endotelial, reducción de los niveles de LDL, inhibición de la oxidación de LDL, aumento del transporte reverso de colesterol, reducción de la inflamación), hacen que sean muy efectivas en la prevención de la ruptura de la placa aterosclerótica vulnerable, lo cual constituye el nuevo paradigma en el manejo de esta afección (55).

ESTUDIOS DE ESTA DÉCADA

NIFEDIPINA Y OTROS ANTIHIPERTENSIVOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Recién en el año 2000, luego de haber sido tratados millones de pacientes en el mundo con nifedipina desde su introducción al mercado en 1972, el estudio INSIGHT demostró que este fármaco no aumentaba la mortalidad como había sido sugerido (56) (tabla 24). Este es otro

TABLA 25. RAMIPRIL EN ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
HOPE	9.297	5 años	Ramipril 10 mg/d	Evento combinado	27
MICRO-HOPE	1.808	4 años	Ramipril 10 mg/d	Evento combinado	22
				Nefropatía	51

TABLA 26. CLOPIDOGREL EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DE ST

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
CURE	12.562	9 meses	Clopidogrel 75 mg	Combinado	47

TABLA 27. CONTROL DEL RITMO O DE LA FRECUENCIA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
AFFIRM	4.060	5 años	Antiarrítmicos/ cardioversión versus β-bloqueantes, BCC, digoxina	Muerte	NS

de los ejemplos de lo que era la práctica de la medicina cardiovascular antes y lo que es la práctica actual. Hoy día nos parece increíble que se haya empleado un tratamiento con tanta frecuencia (hasta mediados de la década de lo 1990 los bloqueantes de los canales de calcio eran el grupo de antihipertensivos más vendido en EE.UU. y España) sin conocer su efecto sobre la mortalidad, pero pensemos que esa era la regla hasta entrados los 80. El estudio NORDIL mostró similares resultados con diltiazem y con diuréticos/β-bloqueantes en el objetivo combinado de ACV, IAM, o muerte cardiovascular ⁽⁵⁷⁾.

El metaanálisis publicado en 2000 por los principales investigadores en hipertensión –Blood Pressure Lowering Trialists´ Collaboration ⁽⁵⁸⁾– el que incluyó 74.696 pacientes, y otro realizado en 2001 ⁽⁵⁹⁾, mostraron que el beneficio del tratamiento antihipertensivo deriva de reducir la PA independientemente de cuál sea el fármaco empleado (tabla 24). El mensaje más importante que surge de este estudio es que reduciendo 10 mmHg la PA sistólica o 5 mmHg la diastólica durante cinco años, se reduce el riesgo relativo de ACV en 38% y el de cardiopatía isquémica en 16%.

RAMIPRIL EN ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

El estudio HOPE, publicado en 2000, mostró que el ramipril era efectivo para prevenir el objetivo combinado de IAM, ACV, y muerte cardiovascular en pacientes de alto riesgo ⁽⁶⁰⁾ (tabla 25). Si bien el estudio no fue diseñado para evaluar mortalidad, esta fue reducida con el tratamiento investigado. El estudio MICRO-HOPE, realizado en diabéticos con riesgo cardiovascular elevado, mostró reducción del evento combinado de IAM, muerte cardiovascular, y ACV ⁽⁶¹⁾. Asimismo, este estudio mostró prevención del desarrollo de nefropatía (tabla 25).

CLOPIDOGREL EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DE ST

En 2001 se publicó el estudio CURE, el que analizó el efecto del clopidogrel sumado al ácido acetilsalicílico en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST ⁽⁶²⁾ (tabla 26). Este estudio evaluó un objetivo combinado de muerte cardiovascular, IAM, y ACV, el que fue reducido con la combinación de fármacos estudiada.

TABLA 28. SIMVASTATINA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR Y COLESTEROL NORMAL

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
HPS	20.536	5 años	Simvastatina 40 mg	Muerte	59

TABLA 29. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
Metaanálisis en alto riesgo	135.000	Variable	Ácido acetilsalicílico 75-150 mg	Muerte vascular, IAM, ACV	41
Metaanálisis prevención 1ª	53.035	3,6-6,8 años	Ácido acetilsalicílico 75-500 mg	IAM y muerte coronaria	194

TABLA 30. STENT LIBERADOR DE FÁRMACOS VERSUS STENT METÁLICO

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
SIRIUS	1.058	9 meses	Sirolimus	Combinado	8
TAXUS IV	1.314	9 meses	Paclitaxel	Revascularización	14
ENDEAVOR II	1.197	9 meses	Zotarolimus	Falla del vaso culpable	14

CONTROL DEL RITMO O DE LA FRECUENCIA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El estudio AFFIRM en 2002 exploró si era mejor el control del ritmo o de la frecuencia en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo para ACV (63) (tabla 27). El mismo no mostró diferencias en cuanto a mortalidad ni en relación a sangrado, ACV isquémico, ni mortalidad.

SIMVASTATINA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR Y COLESTEROL NORMAL

El estudio HPS evaluó en 2002 si en pacientes de alto riesgo cardiovascular una alta dosis de simvastatina podía prevenir la mortalidad (64) (tabla 28). El estudio comprobó que esto era así, siendo lo más novedoso del mismo que este efecto se observó entre pacientes con colesterol >6,0 mmol/l (232 mg/dl), entre pacientes con colesterol de 5,0-5,9 mmol/l y con colesterol <5 mmol/l (193 mg/dl), lo que muestra que esta droga es igualmente efectiva en prevenir la muerte más allá del nivel del colesterol plasmático.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Numerosos estudios han investigado el empleo del ácido acetilsalicílico en pacientes con diferentes niveles de riesgo cardiovascular. Un metaanálisis de 287 ensayos clínicos en pacientes con alto riesgo cardiovascular mostró que cuando existen antecedentes de IAM, AIT, ACV, y arteriopatía periférica, este fármaco previene el IAM, ACV y muerte vascular (65) (tabla 29). En los pacientes sin enfermedad cardiovascular, un metaanálisis mostró que el ácido acetilsalicílico previene el riesgo del evento combinado de IAM y muerte coronaria (66) (tabla 29). El mismo mostró aumento del riesgo de ACV hemorrágico y de hemorragia digestiva con el ácido acetilsalicílico, pero los beneficios superaron a los riesgos de sangrado en los pacientes con riesgo cardiovascular mayor a 1%. En los individuos de bajo riesgo (<1% por año) el riesgo de sangrado supera a los beneficios de esta terapéutica.

STENT LIBERADOR DE FÁRMACOS VERSUS STENT METÁLICO

En 2003 el estudio SIRIUS comparó, en pacientes coronarios de bajo riesgo, el stent con siroli-

TABLA 31. ESTRATEGIA INVASIVA VERSUS MÉDICA OPTIMIZADA EN ANCIANOS CON ANGOR ESTABLE

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
TIME	282	1 año	Revascularización por by-pass coronario o ATC versus tratamiento médico	Calidad de vida Muerte Reinfarto	NS NS NS

mus versus el stent metálico en relación con un objetivo que combinaba muerte, IAM, o nueva revascularización⁽⁶⁷⁾ (tabla 30). El mismo no mostró diferencias en mortalidad ni en IAM entre ambos dispositivos, la ventaja del stent con sirolimus radicó en la menor tasa de nueva revascularización. En 2004 el estudio TAXUS IV comparó el stent con paclitaxel con el stent metálico en relación con el objetivo revascularización⁽⁶⁸⁾ (tabla 30). Al igual que en el anterior se observó reducción de la indicación de nueva revascularización, no existiendo diferencia en relación con la muerte ni el IAM. En base a los resultados de estos dos estudios la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. aprobó su empleo. El año pasado se conocieron los resultados de un estudio con zotarolimus (ENDEAVOR II), el que mostró mayor falla del vaso culpable en el grupo de pacientes tratados con stent metálico⁽⁶⁹⁾ (tabla 30).

Queda claro, entonces, que en los tres estudios que compararon estas dos estrategias sucedió lo mismo que cuando se comparó la ATC con stent versus la ATC con balón: no hubo reducción de la mortalidad ni del IAM. La ventaja del stent liberador de fármacos radicó en la menor necesidad de nueva revascularización, una variable que depende del médico tratante y que, por lo tanto, es altamente subjetiva. Viendo el escaso número de pacientes incluidos en los estudios SIRIUS y TAXUS-IV, resulta claro que no era posible esperar conocer su impacto en la mortalidad ni en el IAM (tabla 30).

Recientemente se ha desatado una intensa controversia acerca de los stents liberadores de fármacos⁽⁷⁰⁾, pues algunos registros han mostrado aumento del IAM y de la mortalidad con estos dispositivos en relación con el stent metálico. Esto podría deberse a que estos dispositivos aumentarían la tasa de trombosis tardía en relación con los stents metálicos, lo que llevaría a un aumento de la mortalidad, puesto que a diferencia de la reestenosis que se manifiesta por angor, la

trombosis intrastent tiene una mortalidad superior a 30%⁽⁷¹⁾.

Por otro lado, estos estudios se realizaron en pacientes estables, de bajo riesgo, y con lesiones de baja complejidad. Sin embargo, en la práctica clínica los stents liberadores de fármacos rápidamente extendieron su uso a pacientes de alto riesgo que no habían sido incluidos en los estudios⁽⁷²⁾. En los estudios SIRIUS y TAXUS-IV solo se incluyeron pacientes con lesiones coronarias nuevas, sin calcificación severa, menores de 3,5 mm de diámetro, y se excluyó a pacientes con lesiones de tronco, lesiones de bifurcación, IAM en las primeras 48 horas, lesiones en puentes coronarios, coronarias con calcificación severa, lesiones largas, reestenosis, etcétera. Cuando en el panel de expertos convocado por la FDA se analizó lo que había sucedido en la práctica, se observó que la mayoría de los stents habían sido colocados en pacientes que no tenían esas características⁽⁷¹⁾.

A partir de ello, la FDA ha recomendado que estos dispositivos se empleen solamente en pacientes iguales a los de los ensayos clínicos randomizados en los que fueron investigados, pues su uso fuera de esta situación (*off label*) se asocia a mayor incidencia de trombosis, IAM, y muerte⁽⁷¹⁾.

Resulta llamativo que estos dispositivos, investigados en poco más de 2.000 pacientes, haya sido aprobados tan rápidamente por el organismo regulador estadounidense, y que hayan sido adoptados de forma tan entusiasta, habiéndose colocado más de 6.000.000 de este tipo de dispositivos en todo el mundo, sin disponer de evidencia que permita establecer cuál es su impacto sobre la muerte ni sobre el IAM.

ESTRATEGIA INVASIVA VERSUS MÉDICA OPTIMIZADA EN ANCIANOS CON ANGOR ESTABLE

En 2003 el estudio TIME realizado en Suiza en pacientes de 75 a 91 años con angina esta-

TABLA 32. EJERCICIO VERSUS ATC EN PACIENTES CORONARIOS ESTABLES

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
Leipzig	101	1 año	20 minutos diarios de ergometría versus ATC	Eventos	6

TABLA 33. TRATAMIENTO MÉDICO OPTIMIZADO Y ATC CON STENT VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO OPTIMIZADO

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Intervención</i>	<i>Objetivo</i>	<i>NNT</i>
COURAGE	2.287	4,6 años	Tratamiento médico optimizado y ATC con stent versus tratamiento médico optimizado	Muerte o IAM	NS

ble clase II-IV a pesar de recibir dos antiangi-nosos, no mostró diferencias en calidad de vida, muerte o IAM entre una estrategia invasiva o tratamiento médico optimizado⁽⁷³⁾ (tabla 31). Los pacientes con tratamiento médico tuvieron mayor porcentaje de internación que los pacientes con tratamiento invasivo, pero estos tuvieron mayor mortalidad precoz asociada a la intervención. Si bien se trata de un estudio pequeño, debemos tener presente que es la mejor evidencia disponible en este grupo de edad, pues los ensayos clínicos randomizados clásicos de by-pass coronario incluyeron pacientes menores de 67 años, y sumando los tres estudios hubo menos de 100 mujeres⁽¹²⁾.

EJERCICIO VERSUS ATC EN PACIENTES CORONARIOS ESTABLES

En 2004, un estudio de la Universidad de Leipzig en pacientes coronarios estables mostró que la realización de ejercicio regular es superior a la ATC en la reducción de eventos y en la progresión de las lesiones ateroscleróticas⁽⁷⁴⁾ (tabla 32). El control de síntomas fue similar con ambos tratamientos. Si bien este es un estudio pequeño y sus conclusiones no pueden ser tomadas como definitivas, plantea la hipótesis de que un tratamiento como el ejercicio, dirigido a mejorar la carga de enfermedad coronaria, es tanto o más efectivo que las intervenciones puntuales en las lesiones angioplastiables existentes. Es de destacar que en este estudio casi la mitad de los pacientes tenían lesiones en dos o tres vasos. Al igual que el estudio AVERT, este resultado deja planteada una hipótesis, la que debería ser validada con un estudio de diseño apropiado para ello.

TRATAMIENTO MÉDICO OPTIMIZADO Y ATC CON STENT VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO OPTIMIZADO

Recientemente se publicaron los resultados del estudio COURAGE realizado en EE.UU. y Canadá en pacientes con cardiopatía isquémica estable⁽⁷⁵⁾. En el mismo se comparó si una estrategia de terapéutica médica óptima y ATC con stent era superior a la terapéutica médica óptima sola en la prevención de la muerte y el IAM. Este estudio, al igual que lo que había sucedido en el metaanálisis de 2005 en pacientes coronarios estables, no mostró beneficio de la ATC sobre el tratamiento médico óptimo (tabla 33). Lo interesante de este estudio es que si bien reafirma lo que se conocía, en el mismo más de 20% de los pacientes tenían angina clase III; 68% de ellos presentaban múltiples defectos reversibles de perfusión; 30% tenían lesiones en tres vasos y 37% tenían lesión de DA proximal. El estudio COURAGE, por lo tanto, valida con su resultado la hipótesis planteada por los estudios AVERT y Leipzig, y muestra que en pacientes coronarios estables debe realizarse tratamiento médico y reservarse la revascularización para cuando exista empeoramiento de la situación clínica que no sea manejable con tratamiento médico óptimo.

REFLEXIÓN FINAL

A partir de la década de 1980 se procesó un importante cambio en la metodología de investigación de las nuevas terapéuticas, siendo la cardiología su principal impulsora. Como resultado de la investigación clínica de poblaciones, hoy disponemos de muchos tratamientos efectivos para manejar patologías frecuentes en cardiología,

TABLA 34. NÚMERO DE PACIENTES INCLUIDOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE INVESTIGARON DIFERENTES TRATAMIENTOS USUALES EN MEDICINA CARDIOVASCULAR

<i>Terapéutica</i>	<i>Control</i>	<i>N</i>
Aspirina	Placebo	195.000
Estatinas	Placebo	95.000
Antihipertensivos	Placebo	75.000
Trombolíticos	Placebo	58.000
β-bloqueantes	Placebo	24.000
I-ECA	Placebo	15.000
By-pass coronario	Tratamiento médico	2.600
Angioplastia coronaria	Tratamiento médico	1.600

tales como hipertensión arterial, dislipemias, riesgo cardiovascular elevado, IAM, angina inestable, insuficiencia cardíaca y otras.

Los grupos de Oxford y de Milán lideraron el cambio hacia esta modalidad de investigación clínica, la que posteriormente fuera adoptada por la comunidad científica internacional. Los estudios desarrollados por estos grupos fueron financiados por universidades, gobiernos e industria farmacéutica, pero su objetivo, diseño, desarrollo, análisis y publicación fueron realizados por los investigadores, no participando en ninguno de estos aspectos las empresas que brindaban apoyo económico.

Después de ello comenzaron a realizarse ensayos clínicos randomizados liderados por empresas farmacéuticas y de tecnología médica, los que generalmente tuvieron como objetivo demostrar la superioridad de un fármaco o dispositivo sobre otro ya existente. Si bien estos estudios también han aportado evidencia útil, la misma es menos relevante, puesto que los mismos no trataban de dar solución a un problema no resuelto, sino que evaluaban otro tratamiento en una entidad donde ya se disponía de tratamiento efectivo. Hoy se ha llegado al punto que muchos de estos estudios no se planean para demostrar la superioridad del nuevo fármaco, sino para demostrar la no inferioridad del mismo en relación con el tratamiento establecido.

Los ensayos clínicos randomizados destinados a evaluar dispositivos tecnológicos, liderados por las empresas que los comercializan, habitualmente incluyen pocos pacientes y emplean variables de resultado combinadas, las que no permiten conocer el impacto de estos

dispositivos sobre la mortalidad. Para ilustrar este concepto, en la tabla 34 se puede apreciar la marcada diferencia entre la cantidad de pacientes incluidos en ensayos clínicos randomizados que evaluaron diversas terapéuticas médicas contra placebo y los que evaluaron el by-pass y la ATC en relación con el tratamiento médico (tabla 34).

La investigación acerca de los stents coronarios ejemplifica la importancia de disponer de estudios que evalúen el efecto del tratamiento sobre la mortalidad. Los estudios de stents metálicos y los de stents liberadores de fármacos fueron apropiados solo para evaluar la diferencia en cuanto a la necesidad de nueva revascularización, una variable que depende de la decisión del médico. Y ahora, cuando estos dispositivos son de uso masivo, los registros de la práctica habitual plantean que los stents liberadores de fármacos podrían aumentar la mortalidad debido a trombosis intrastent^(76,77), fenómeno este último que también ocurre con los stents metálicos⁽⁷⁸⁾. Si bien los registros, por los sesgos que pueden incluir, no son adecuados para evaluar la mortalidad, dejan planteada esta seria duda, la que debe ser despejada mediante ensayos clínicos randomizados con el número de pacientes apropiado.

Este caso nos indica que debemos ser más cuidadosos a la hora de adoptar nuevos tratamientos, asegurándonos de que existan ensayos clínicos randomizados de tamaño adecuado que evalúen su efecto sobre la mortalidad y no sobre variables intermedias (nivel de PA, valor de colesterol), ni sobre variables dependientes de la voluntad del médico (necesidad

de internación, necesidad de revascularización).

Una segunda enseñanza que deja este caso, es que cuando decidamos adoptar un nuevo tratamiento, debemos conocer sobre qué eventos es beneficioso el mismo, para así poder realizar un adecuado balance riesgo/beneficio y poder ayudar a nuestros pacientes a tomar la mejor decisión.

A lo largo de este viaje de 25 años de investigación clínica en cardiología hemos aprendido que los resultados de los ensayos clínicos randomizados no se trasladan de forma lineal a la práctica clínica, pues en una investigación se generan condiciones que no son las que luego se dan en la asistencia habitual, hecho que siempre debe ser tenido en cuenta.

Finalmente, debe tenerse presente que los resultados de los ensayos clínicos randomizados nutren el componente científico de nuestra profesión, pero que es el arte médico, forjado en el diario ejercicio de la medicina, el que define ante cada paciente en qué medida se aplica o no esa evidencia.

Es mediante un equilibrado balance de arte, ciencia y apropiada relación humana que podemos hacer lo mejor por cada uno de nuestros pacientes

BIBLIOGRAFÍA

1. **Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI).** Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
2. **ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.** Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
3. **Sandoya E.** ¿Por qué se necesitan grandes ensayos clínicos randomizados? *Rev Urug Cardiol* 1989; 4(supl 1): 38A-41A.
4. **Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al.** Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-85.
5. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
6. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
7. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
8. Gianni Tognoni, comunicación personal.
9. **EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group.** Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 767-72.
10. **Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group.** Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
11. **The CONSENSUS Trial Study Group.** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
12. **Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al.** Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
13. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 97-104.
14. **Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B.** Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
15. The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF Study. *Am Heart J* 1992; 124: 1567-73.
16. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
17. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.
18. **Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al.** Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
19. **The SOLVD Investigators.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
20. **Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al.** Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.

21. **The SOLVD Investigators.** Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
22. **Sandoya E.** Cómo analizar un ensayo clínico: el estudio ASCOT-BPLA. *Rev Urug Cardiol* 2006; 21: 35-47.
23. **SHEP Cooperative Research Group.** Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
24. **Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO.** Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
25. **Parisi AF, Folland ED, Hartigan P.** A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
26. **Katritsis DG, Ioannidis JP.** Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non-acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
27. **Stone GW, Grines CL, Rothbaum D, Browne KF, O'Keefe J, Overlie PA, et al.** Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. The PAMI Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 901-7.
28. **Keeley EC, Boura JA, Grines CL.** Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
29. **Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al.** Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-6.
30. **Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al; PRAGUE Study Group Investigators.** Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
31. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
32. **The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
33. **Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al.** Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9.
34. **Ruygrok PN, Melkert R, Morel MA, Ormiston JA, Bar FW, Fernandez-Aviles F, et al.** Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? Benestent II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1507-11.
35. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
36. **Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, de Winter RJ.** Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) investigators. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007; 369: 827-35.
37. **Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT.** Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-25.
38. **O'Riordan M.** Long-term ICTUS results published: not benefit to invasive strategy in non-ST elevation ACS. [artículo en línea]. 2007 March: [2 pantallas]. Obtenido de: <http://www.theheart.org/article/775035>. (consultado 15/4/07).
39. **The West of Scotland Coronary Prevention Study Group.** A coronary primary prevention study of Scottish men aged 45-64 years: trial design. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 849-60.
40. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
41. **Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al.** Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
42. **Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK.** Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2307-13.
43. **Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al.** Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.

44. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
45. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
46. **Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators.** A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-67.
47. **Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al.** Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-9.
48. **Dargie HJ.** Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
49. **The Digitalis Investigation Group.** The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
50. **PROVED Investigative Group.** Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
51. **Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al.** Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
52. **Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al.** Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
53. **Topol EJ, Nissen SE.** Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-42.
54. **Falk E, Shah PK, Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
55. **Forrester JS.** Prevention of plaque rupture: a new paradigm of therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 823-33.
56. **Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT).** Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International. *Lancet* 2000; 356: 366-72.
57. **Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al.** Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
58. **Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.** Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
59. **Staessen JA, Wang JG, Thijs L.** Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
60. **Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
61. **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
62. **Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK.** Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
63. **Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al.** Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
64. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
65. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
66. **Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH.** An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2006-10.
67. **Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators.** Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
68. **Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators.** A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
69. **Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, et al; ENDEAVOR II**

- Investigators.** Randomized, double-blind, multi-center study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114: 798-806.
70. **Maisel WH.** Unanswered questions: drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 981-4.
71. **Farb A, Boam AB.** Stent thrombosis redux: the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356: 984-7.
72. **Harrington RA, Ohman RM.** The Enigma of Drug-Eluting Stents: Hope, Hype, Humility, and Advancing Patient Care. *JAMA* 2007; 297: 2028-30.
73. **TIME Investigators.** Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951-7.
74. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109: 1371-8.
75. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group.** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
76. **Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group.** Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-19.
77. **Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, et al.** Outcomes and Complications Associated With Off-Label and Untested Use of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2007; 297: 1992-2000.
78. **Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, et al; EVENT Registry Investigators.** Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297: 2001-9.