

## Artículo especial

# Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la *American Heart Association* (Dallas, Texas, Estados Unidos, 16-20 de noviembre de 2013)

Summary of the Clinical Studies Reported in the Annual Scientific Sessions of the American Heart Association (Dallas, Texas, United States, November 16–20, 2013)

Pablo Avanzas<sup>a,\*</sup>, Antoni Bayes-Genis<sup>a</sup>, Leopoldo Pérez de Isla<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a</sup> y Magda Heras<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Editor Asociado, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

<sup>b</sup>Editor Jefe, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

Historia del artículo:

On-line el 27 de diciembre de 2013

De acuerdo con su política de difusión de la información científica a la comunidad cardiológica<sup>1-10</sup>, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA presenta una selección de los estudios más relevantes presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la *American Heart Association* (Dallas, Texas, Estados Unidos, 16-20 de noviembre de 2013) y, en concreto, los denominados *Late-Breaking Clinical Trials*.

Se presenta de cada uno de los artículos seleccionados un resumen que describe brevemente objetivos, métodos y resultados a partir de la información de las presentaciones verbales o las publicaciones simultáneas en revistas científicas en formato electrónico. Dado que la mayoría de los ensayos no se han publicado todavía en su versión final, la información que ofrecemos debe ser interpretada como preliminar.

## SUMARIO POR TEMAS

### Asistencia cardiovascular y cerebrovascular aguda

Estudio NIAMI: nitritos en el infarto agudo de miocardio.

Ensayo CATIS: reducción de la presión arterial de los pacientes con ictus isquémico agudo.

Ensayo clínico aleatorizado de la inducción prehospitalaria de hipotermia leve en pacientes con parada cardiaca extrahospitalaria utilizando una infusión rápida de solución salina a 4° C.

Ensayo TTM: objetivo de control de temperatura de 33 frente a 36° C después de una parada cardiaca extrahospitalaria.

### Prevención: de las escuelas a los países

Promoción de la salud cardiovascular en niños preescolares: seguimiento de una cohorte durante 36 meses.

Intervención MICROCLINIC: ensayo aleatorizado sobre intervención en el estilo de vida en redes sociales para la obesidad.

Estudio Medication: adherencia a la medicación y medidas de prevención secundarias tras el alta hospitalaria de síndrome coronario agudo.

Iniciativa de salud rural en China. Estudio de reducción del sodio.

### Enfoques médicos y quirúrgicos para mejorar los resultados en la insuficiencia cardiaca

Estudio Minerva: marcapasos antitaquicardia auricular y marcapasos ventricular comparado con marcapasos de doble cámara convencional en pacientes con bradicardia.

Ensayo ROSE AHF: evaluación de estrategias de optimización renal en la insuficiencia cardiaca aguda.

Ensayo CTSN SMR: insuficiencia mitral isquémica grave: ¿reparación o sustitución valvular?

Ensayo TOPCAT: tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función cardiaca preservada mediante antagonistas de aldosterona.

### Avances terapéuticos en enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica

Seguimiento a 1 año del ensayo STREAM.

Estudio VISTA-16: varespladib y eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo.

Ensayo ERASE: revascularización endovascular y terapia de ejercicio supervisado en pacientes con enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente.

Estudio CORAL: implante de *stents* en arteria renal para la prevención de eventos cardiovasculares y renales.

### Nuevas estrategias para pacientes con fibrilación auricular: ritmo y trombosis

Ensayo RADAR-AF: ablación percutánea de focos mediante radiofrecuencia frente a aislamiento circular de vena pulmonar en pacientes con fibrilación auricular.

Estudio de warfarina EU-PACT: posología de warfarina guiada por el genotipo frente a posología estándar.

Ensayo COAG: clarificación de la anticoagulación óptima a través de la genética.

Resultados principales del ENGAGE AF-TIMI 48.

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

\*Autor para correspondencia: REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Sociedad Española de Cardiología, Ntra. Sra. de Guadalupe 5-7, 28028 Madrid, España.

Correo electrónico: [rec@revespcardiol.org](mailto:rec@revespcardiol.org) (P. Avanzas).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

0300-8932/\$ - see front matter © 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, SL. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.12.006>

## ASISTENCIA CARDIOVASCULAR Y CEREBROVASCULAR AGUDA

### Estudio NIAMI: nitritos en el infarto agudo de miocardio<sup>11</sup>

Presentado por Nishat Siddiqi, Aberdeen, Reino Unido.

**Introducción y objetivos.** A pesar de la terapia de reperfusión por infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardiaca continúa siendo una secuela importante. La reperfusión causa un daño adicional, denominado lesión de isquemia-reperfusión (LIR), que es el origen de hasta el 50% del tamaño final del infarto. En modelos preclínicos, el nitrito protege de manera potente frente a la LIR en el corazón y en otros órganos. El nitrito sódico intravenoso (i.v.), administrado inmediatamente antes de abrir la arteria relacionada con el infarto, da lugar a una reducción significativa de la LIR en los pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST).

**Métodos.** En este ensayo de fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, llevado a cabo en 220 pacientes con un primer IAMCEST y flujo TIMI 0-1, se asignó aleatoriamente la administración i.v. en 5 min de 70  $\mu$ mol de nitrito sódico o un placebo indistinguible, inmediatamente antes de la apertura de la arteria relacionada con el infarto. El objetivo principal fue la diferencia de tamaño del infarto entre los grupos con nitrito y a placebo empleando resonancia magnética cardiaca (RMC) 6-8 días tras el IAM, ajustada respecto al área en riesgo (AER), la presencia de diabetes mellitus (DM) y el centro. Los objetivos secundarios fueron: a) tamaño del infarto (por RMC) a los 6 meses; b) creatinina (CK) y troponina I en plasma, determinadas hasta 72 h después de inyectarse la medicación en estudio; c) tamaño del infarto corregido según el AER determinada con RMC con ponderación T2, y d) fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) e índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VI) medido con RMC a los 6-8 días y a los 6 meses.

**Resultados.** El tamaño del infarto determinado a los 6-8 días mediante RMC no mostró diferencias entre los grupos de nitrito y de placebo (magnitud del efecto, -0,7%; intervalo de confianza del 95% [IC95%], -2,2% al 0,7%;  $p = 0,34$ ). No hubo diferencias significativas en los objetivos secundarios predefinidos. No hubo efecto alguno del tratamiento en los pacientes no diabéticos, pero en los diabéticos hubo un efecto del -4,5% (IC95%, -8,8% al -0,2%;  $p = 0,041$ ), aunque la interacción no fue significativa ( $p = 0,067$ ).

**Conclusiones.** El nitrito sódico administrado por vía i.v. inmediatamente antes de la reperfusión en los pacientes con IAMCEST no redujo el tamaño del infarto. Un posible efecto beneficioso para los pacientes diabéticos justifica la realización de nuevos estudios.

### Ensayo CATIS: reducción de la presión arterial de los pacientes con ictus isquémico agudo<sup>12</sup>

Presentado por Jiang He, New Orleans, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** Aunque el beneficio que aporta la reducción de la presión arterial (PA) para la prevención primaria y secundaria del ictus está claramente establecido, el efecto del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con ictus isquémico agudo es incierto. El objetivo es evaluar si la reducción inmediata de la PA de pacientes con ictus isquémico agudo puede reducir la muerte y la discapacidad grave a los 14 días o al alta del hospital.

**Métodos.** El ensayo del tratamiento antihipertensivo en el ictus isquémico agudo en China, un ensayo clínico a ciego simple y con evaluación de 4.071 pacientes con ictus no tratados con trombolíticos en las 48 h siguientes al inicio del cuadro que presentaban una PA sistólica elevada. Se reclutó a los pacientes en 26 hospitales de toda China entre agosto de 2009 y mayo de 2013. Se asignó a los pacientes ( $n = 2.038$ ) aleatoriamente a tratamiento antihipertensivo (con el objetivo de reducir la PA sistólica en un 10-25% en las primeras 24 h tras la asignación aleatoria, alcanzar PA < 140/90 mmHg en un plazo de

7 días y mantenerla durante toda la hospitalización) o la suspensión de toda medicación antihipertensiva (control) durante la hospitalización ( $n = 2.033$ ).

**Resultados.** El objetivo principal fue la formada por muerte o discapacidad grave (escala de Rankin modificada  $\geq 3$  puntos) a los 14 días o al alta del hospital. La media de PA sistólica se redujo de 166,7 a 144,7 mmHg (-12,7%) en un plazo de 24 h en el grupo de tratamiento antihipertensivo y de 165,6 a 152,9 mmHg (-7,2%) en el grupo de control en un plazo de 24 h tras la asignación aleatoria (diferencia, -5,5% [IC95%, -4,9 a -6,1%]; diferencia absoluta, -9,1 [IC95%, -10,2 a -8,1] mmHg;  $p < 0,001$ ). La media de la PA sistólica fue 137,3 mmHg en el grupo de tratamiento antihipertensivo y 146,5 mmHg en el grupo de control el día 7 tras la asignación aleatoria (diferencia, -9,3 [IC95%, -10,1 a -8,4] mmHg;  $p < 0,001$ ). El objetivo principal no mostró diferencias entre los grupos de tratamiento (683 [tratamiento antihipertensivo] frente a 681 episodios [control]; *odds ratio* [OR] = 1,00; IC95%, 0,88-1,14;  $p = 0,98$ ) a los 14 días o al alta hospitalaria. Los objetivos secundarios combinados de muerte y discapacidad grave en el seguimiento de 3 meses posterior al tratamiento no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento (500 [tratamiento antihipertensivo] frente a 502 episodios [control]; OR = 0,99; IC95%, 0,86-1,15;  $p = 0,93$ ).

**Conclusiones.** En los pacientes con ictus isquémico agudo, la reducción de la PA con medicación antihipertensiva, en comparación con la ausencia de medicación antihipertensiva, no reduce la probabilidad de muerte o discapacidad grave a los 14 días o al alta hospitalaria.

### Ensayo clínico aleatorizado de la inducción prehospitalaria de hipotermia leve en pacientes con parada cardiaca extrahospitalaria utilizando una infusión rápida de solución salina normal a 4° C<sup>13</sup>

Presentado por Francis Kim, Seattle, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** El enfriamiento aplicado en el hospital mejora la evolución de los pacientes tras una parada cardiaca, pero el enfriamiento prehospitalario inmediatamente después de restablecerse la circulación espontánea puede proporcionar mejores resultados. El objetivo es determinar si el enfriamiento prehospitalario mejora los resultados tras reanimar de una parada cardiaca a pacientes con y sin fibrilación ventricular (FV).

**Métodos.** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que se asignó a adultos con parada cardiaca prehospitalaria la asistencia estándar con o sin enfriamiento prehospitalario, aplicado mediante una infusión de hasta 2 l de solución salina normal a 4° C en cuanto fue posible tras recuperarse la circulación espontánea. Se consideró aptos para el estudio a los pacientes adultos del King County de Washington (Estados Unidos) con una parada prehospitalaria y reanimados por el personal paramédico de emergencias; se incluyó en la asignación aleatoria a 1.359 pacientes (583 con FV y 776 sin FV) entre el 15 de diciembre de 2007 y el 7 de diciembre de 2012. El seguimiento de los pacientes se completó el 1 de mayo de 2013. Se trató con enfriamiento hospitalario a casi todos los pacientes reanimados de una FV e ingresados en el hospital, con independencia de lo que se les hubiera asignado en la aleatorización. Los objetivos principales fueron la supervivencia hasta el alta hospitalaria y el estado neurológico al alta.

**Resultados.** La intervención redujo la temperatura central media de los pacientes con FV en 1,20 °C (IC95%, -1,33 a -1,07° C), frente a 1,30 °C (IC95%, -1,40 a -1,20 °C) en los pacientes sin FV, a la llegada al hospital y redujo el tiempo hasta alcanzar una temperatura < 34 °C en alrededor de 1 h, en comparación con el grupo de control. Sin embargo, la supervivencia hasta el alta hospitalaria fue similar en los grupos de intervención y de control en los pacientes con FV (el 62,7% [IC95%, 57,0-68,0] frente al 64,3% [IC95%, 58,6-69,5] respectivamente;  $p = 0,69$ ) y sin FV (el 19,2% [IC95%, 15,6-23,4] frente al 16,3%

[IC95%, 12,9-20,4];  $p = 0,30$ ). La intervención tampoco se asoció a mejora del estado neurológico de recuperación completa o deterioro leve al alta de los pacientes con FV (el 57,5% [IC95%, 51,8-63,1] de los casos presentaron recuperación completa o deterioro leve, frente al 61,9% [IC95%, 56,2-67,2] de los controles;  $p = 0,69$ ) o sin FV (el 14,4% [IC95%, 11,3-18,2] de los casos frente al 13,4% [IC95%, 10,4-17,2] de los controles;  $p = 0,30$ ). En general, el grupo de intervención sufrió una nueva parada con mayor frecuencia que el grupo control (el 26% [IC95%, 22-29] frente al 21% [IC95%, 18-24];  $p = 0,008$ ), así como un aumento del uso de diuréticos y del edema pulmonar en la primera radiografía de tórax, que se resolvió en un plazo de 24 h tras el ingreso.

**Conclusiones.** Aunque el uso del enfriamiento prehospitalario reduce la temperatura central a la llegada al hospital y el tiempo necesario para alcanzar una temperatura de 34 °C, no mejora la supervivencia ni el estado neurológico de los pacientes tanto reanimados de una FV prehospitalaria como sin FV.

### Ensayo TTM: objetivo de control de temperatura de 33 frente a 36 °C después de una parada cardíaca extrahospitalaria<sup>14</sup>

Presentado por Niklas Nielsen, Helsingborg, Suecia.

**Introducción y objetivos.** Los supervivientes a un parada cardíaca extrahospitalaria que están inconscientes tienen un riesgo elevado de muerte o mala función neurológica. Las guías internacionales recomiendan la hipotermia terapéutica, pero la evidencia que la respalda es limitada y no se conoce el objetivo de temperatura que se asocia a un mejor resultado. El objetivo es comparar dos objetivos de temperatura, en ambos casos con la finalidad de evitar la fiebre.

**Métodos.** En un ensayo internacional, se asignó aleatoriamente a 950 adultos, inconscientes tras haber sufrido una parada cardíaca extrahospitalaria de presunto origen cardíaco, a un objetivo de control de la temperatura de 33 o 36 °C. El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa hasta el final del ensayo. Los objetivos secundarios fueron la combinación de mala función neurológica o muerte a los 180 días, lo cual se evaluó con la escala *Cerebral Performance Category* (CPC) y la escala de Rankin modificada.

**Resultados.** En total, se incluyó en el análisis principal a 939 pacientes. Al final del ensayo, el 50% de los pacientes del grupo de 33 °C (235 de 473 pacientes) habían fallecido, en comparación con el 48% de los pacientes del grupo de 36 °C (225 de 466 pacientes) (con 33 °C, razón de riesgos [HR] = 1,06; IC95%, 0,89-1,28;  $p = 0,51$ ). En el seguimiento realizado a los 180 días, el 54% de los pacientes del grupo de 33 °C habían fallecido o tenían mala función neurológica según la CPC, en comparación con el 52% de los pacientes del grupo de 36 °C (HR = 1,02; IC95%, 0,88-1,16;  $p = 0,78$ ). En el análisis mediante escala de Rankin modificada, la tasa comparable fue del 52% en ambos grupos (HR = 1,01; IC95%, 0,89-1,14;  $p = 0,87$ ). Los resultados de los análisis ajustados por factores pronósticos conocidos fueron similares.

**Conclusiones.** Para los supervivientes a una parada cardíaca extrahospitalaria de presunta causa cardíaca que estén inconscientes, la hipotermia con un objetivo de 33 °C no aporta ningún efecto beneficioso en comparación con un objetivo de 36 °C.

### PREVENCIÓN: DE LAS ESCUELAS A LOS PAÍSES

#### Promoción de la salud cardiovascular entre los preescolares: seguimiento de una cohorte durante 36 meses<sup>15</sup>

Presentado por Jaime Céspedes, Bogotá, Colombia.

**Introducción y objetivos.** Las intervenciones en la educación de los preescolares podrían mejorar la conducta alimentaria y la actividad física y previenen el peso corporal no saludable en los países de rentas bajas y altas. Anteriormente hemos descrito las repercusiones benefi-

ciosas de una intervención en la educación de los preescolares en un ensayo de 6 meses. Ampliamos ahora los resultados tras 36 meses.

**Métodos.** Con objeto de evaluar la cohorte de niños a los que se había aplicado anteriormente la intervención, se realizaron determinaciones basales en mayo de 2009 en 14 centros de educación preescolar de Usaquén (Bogotá, Colombia). Se realizaron determinaciones de seguimiento a los 18 y los 36 meses. El objetivo principal fue el cambio medio en las puntuaciones del conocimiento y las actitudes de los niños respecto a la alimentación saludable y el estilo de vida activo, incluida la puntuación de hábitos relativos a actividad física. Los objetivos secundarios fueron el cambio a lo largo del tiempo en el estado nutricional de los niños y el cambio medio en los conocimientos, las actitudes y los hábitos de los padres.

**Resultados.** Se incluyó en el estudio a 1.216 niños de 3 a 5 años de edad y a 928 progenitores. Tras introducir un ajuste respecto a sexo y edad de los niños, posición socioeconómica y edad de los progenitores y edad y nivel de estudios de los maestros, observamos un aumento significativo de la media de puntuaciones de conocimientos, actitudes y hábitos a los 36 meses respecto a la situación basal: 87,94 frente a 76,15 ( $p < 0,001$ ); 86,39 frente a 57,03 ( $p < 0,001$ ), y 66,29 frente a 48,72 ( $p < 0,001$ ) respectivamente. Observamos un aumento similar de las puntuaciones de conocimientos y actitudes en los padres: 73,45 frente a 70,01 ( $p < 0,001$ ) y 78,08 frente a 74,65 ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de niños eutróficos aumentó del 62,1% en la situación basal al 75,0% a los 36 meses ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones.** A los 36 meses, la intervención en el ámbito de la educación mantiene una tendencia beneficiosa favorable a un estilo de vida saludable en los niños y los padres.

#### Intervención MICROCLINIC: ensayo aleatorizado sobre intervención en el estilo de vida en redes sociales para la obesidad. Resultados y seguimiento a 16 meses<sup>16</sup>

Presentado por Eric L. Ding, Boston, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** Se ha señalado que la obesidad se propaga dentro de las redes sociales. Se elaboró un programa a través de redes sociales para propagar por contagio estilos de vida saludables y potenciar las redes sociales preexistentes para reducir la obesidad. Ampliamos un programa de intervención de 9 a 10 meses mediante un seguimiento de 16 meses con objeto de investigar el poder de las redes sociales en el primer ensayo aleatorizado a largo plazo realizado en este campo.

**Métodos.** Se estudió en una región rural de los Apalaches en Kentucky (Estados Unidos) la intervención de salud conductual *Microclinic Social Network* (MSN), una intervención de estilo de vida en un área de recursos limitados, pero socialmente bien cohesionada, con una prevalencia elevada de obesidad. Se utilizaron grupos sociales de entre 2 y 8 individuos que participaron juntos en un programa con una sesión semanal de actividad física, nutrición, educación para la salud y actividad social, conducida por educadores sanitarios; los controles tuvieron acceso a la asistencia estándar del servicio de salud local del condado. Se obtuvieron datos de peso corporal y perímetro de cintura en oleadas de seguimiento realizadas durante la intervención y 16 meses después de la evaluación basal en un subconjunto del 52% de la muestra. En los análisis longitudinales, se utilizaron modelos mixtos de medidas repetidas de múltiples niveles de centro vecinal, aula y grupo social (es decir, *microclinic*), con objeto de examinar el cambio de los parámetros de salud de los participantes en el programa en comparación con los controles.

**Resultados.** Se incluyó en el estudio a 552 participantes, pertenecientes a 242 grupos sociales, en 27 grupos de aulas y de 5 cohortes vecinales. Los participantes fueron en un 85,8% mujeres, la media de edad fue 50,9 ± 13,8 años y la media del índice de masa corporal (IMC), 36,2 ± 7,6. Desde la situación basal hasta el final del periodo de intervención, el grupo de intervención de MSN mostró una disminu-

ción del peso corporal de -6,52 libras (IC95%, -8,57 a -4,47;  $p < 0,001$ ) y una mejora de la adiposidad central, con una disminución del perímetro de cintura de -1,24 pulgadas (-1,85 a -0,63;  $p < 0,001$ ), en comparación con los controles. En una subcohorte examinada a los 16 meses, las disminuciones del peso (-4,70 [-7,56 a -1,84] libras) y del perímetro de cintura (-0,99 [-1,81 a -0,17] pulgadas) se mantuvieron.

**Conclusiones.** Los resultados ampliados y a largo plazo muestran la efectividad de la intervención de salud conductual de la MSN para el control de la obesidad en un contexto de escasez de recursos. Los resultados parecen prometedores para la intervención social y potenciar las intervenciones en las redes sociales con objeto de propagar conductas saludables de estilo de vida.

#### Estudio Medication: adherencia a la medicación y medidas de prevención secundarias tras el alta hospitalaria de síndrome coronario agudo<sup>17</sup>

Presentado por Michael Ho, Denver, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** La adherencia a las pautas de medicación cardioprotectoras en el año siguiente a la hospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA) es mala. El objetivo es evaluar una intervención en múltiples aspectos (INT) para mejorar la adherencia a las medicaciones cardiacas.

**Métodos.** En este ensayo clínico aleatorizado, se asignó aleatoriamente a 253 pacientes de cuatro centros clínicos del *Department of Veterans Affairs* situados en Denver (Colorado), Seattle (Washington), Durham (Carolina del Norte) y Little Rock (Arkansas) ingresados por un SCA a INT o asistencia habitual (AH) antes del alta. La INT tuvo una duración de 1 año tras el alta e incluyó: *a*) reconciliación y ajuste de la medicación dirigida por un farmacéutico; *b*) educación sanitaria del paciente; *c*) asistencia mediante colaboración del farmacéutico y el clínico de atención primaria o el cardiólogo del paciente, y *d*) dos tipos de mensajes (educativos y recordatorios de renovar la dispensación de medicamentos). El objetivo principal de interés fue el porcentaje de pacientes con adherencia a las pautas de medicación basado en una proporción media de días cubiertos (PDC)  $> 0,80$  en el año siguiente al alta del hospital, utilizando los datos de renovación de dispensación de medicación de la farmacia para cuatro fármacos cardioprotectores (clopidogrel, bloqueadores beta, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa [estatinas] e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II [IECA/ARA-II]). Los objetivos secundarios fueron la consecución de los objetivos de PA y de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

**Resultados.** De 253 pacientes, 241 (95,3%) completaron el estudio (122 en INT y 119 en AH). En el grupo de INT, el 89,3% de los pacientes mantuvieron la adherencia, en comparación con el 73,9% de los del grupo de AH ( $p = 0,003$ ). La PDC media fue superior en el grupo de INT (0,94 frente a 0,87;  $p < 0,001$ ). Hubo una mayor proporción de pacientes con INT que mantuvieron la adherencia a clopidogrel (el 86,8 frente al 70,7%;  $p = 0,03$ ), estatinas (el 93,2 frente al 71,3%;  $p < 0,001$ ) e IECA/ARA-II (el 93,1 frente al 81,7%;  $p = 0,03$ ), pero no a los bloqueadores beta (el 88,1 frente al 84,8%;  $p = 0,59$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de PA y cLDL.

**Conclusiones.** Una INT con reconciliación y ajuste de la medicación dirigida por un farmacéutico, educación sanitaria del paciente, asistencia mediante colaboración del farmacéutico y el clínico de atención primaria y/o el cardiólogo del paciente y mensajes de salud aumenta la adherencia a las pautas de medicación en el año siguiente al alta hospitalaria tras un SCA, pero no mejora los valores de PA y cLDL. Es necesario conocer las repercusiones que esta mejora de la adherencia tiene en los resultados clínicos antes de pasar a un uso más amplio del programa.

#### Iniciativa de salud rural en China: efectos de un programa poblacional de reducción del sodio en las cifras de presión arterial y sodio en orina de 24 h en el ámbito rural de China<sup>18</sup>

Presentado por Nicole Li, Sydney, Australia.

**Introducción y objetivos.** Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en las áreas rurales de China. La PA elevada causada por el consumo excesivo de sodio se ha identificado como un importante factor de riesgo modificable. Una estrategia de base poblacional, efectiva y de bajo coste para reducir el consumo de sodio en el ámbito rural de China tiene un importante potencial de salud pública.

**Métodos.** Este estudio es un ensayo a gran escala aleatorizado y con muestreo por agrupamientos, llevado a cabo en cinco provincias del norte de China. Se seleccionaron dos comarcas de cada provincia y se incluyeron 12 municipios de cada condado, con lo cual hubo un total de 120 agrupamientos. Se eligió una población de cada municipio para la participación en el estudio, y se la asignó aleatoriamente a intervención o control, con estratificación por comarcas. En las 60 poblaciones del grupo control, no se realizó ninguna intervención y simplemente se continuó con las prácticas habituales. En las 60 poblaciones del grupo de intervención, se aplicó a la comunidad educación sanitaria general que recomendaba un consumo de sal reducido, se transmitieron mensajes específicos de reducción de la sal a los pacientes con riesgo de enfermedades cardiovasculares elevado y se diseñó una estrategia de suministro alimentario diseñada para fomentar la venta de un sustituto de la sal con reducción del sodio y la adición de potasio a través de las tiendas de la población. Las 60 poblaciones del grupo de intervención fueron aleatorizadas también a dos grupos iguales, de tal manera que 30 poblaciones tuvieron acceso a un sustituto de la sal de precio igual al de la sal normal y 30 tuvieron acceso al sustituto de la sal al precio de mercado (alrededor del doble del de la sal normal). La intervención se aplicó durante 18 meses. Al final del periodo de intervención, se seleccionó una muestra aleatoria, estratificada por edad y sexo, de 2.400 varones y mujeres de las 120 poblaciones (20 de cada población) para la evaluación de los resultados. El objetivo principal fue el sodio en orina de 24 h y los objetivos secundarios, la PA, el potasio en orina de 24 h, el cociente sodio:potasio en orina y la proporción de individuos con hipertensión.

**Resultados.** Hubo una reducción significativa en el grupo de intervención en comparación con el grupo control en cuanto al sodio urinario (230 frente a 243 mmol/día;  $p = 0,03$ ) y un aumento significativo del potasio urinario (51 frente a 44 mmol/día;  $p < 0,001$ ). No hubo ningún cambio significativo en la prevalencia de hipertensión (el 56 frente al 58%;  $p = 0,20$ ).

**Conclusiones.** Una estrategia poblacional de reducción del sodio es factible y efectiva. Estos resultados pueden tener repercusiones en el ámbito de la política de salud pública.

#### ENFOQUES MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS PARA MEJORAR LOS RESULTADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

**El ritmo de marcapasos antitaquicardia auricular y el ritmo ventricular reducen los episodios del objetivo formado por muerte, hospitalizaciones cardiovasculares y fibrilación auricular permanente en comparación con el marcapasos de doble cámara convencional en pacientes con bradicardia: resultados del estudio aleatorizado Minerva<sup>19</sup>**

Presentado por Giuseppe Boriani, Bolonia, Italia.

**Introducción y objetivos.** La fibrilación auricular (FA) es una comorbilidad frecuente en los pacientes con bradicardia. Los marcapasos más avanzados disponen de la opción de marcapasos preven-

tivo auricular y marcapasos antitaquicardia auricular (DDDRP), que puede reducir la frecuencia de aparición y la duración de la FA, y la opción de marcapasos ventricular gestionado (MVP), que puede minimizar los efectos nocivos del marcapasos ventricular derecho. Hemos evaluado la posibilidad de que el DDDR y el MVP pudieran reducir la mortalidad, la morbilidad o la progresión a una FA permanente, en comparación con el marcapasos de doble cámara estándar (DDDR como control).

**Métodos.** En un ensayo internacional multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y ciego simple, se estudió a pacientes con bradicardia, taquiarritmias auriculares previas y sin antecedentes de FA permanente ni bloqueo auriculoventricular de tercer grado, a los que se había implantado recientemente un marcapasos DDDR. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en proporción 1:1:1, a los grupos de DDDR como control, DDDR+MVP o MVP. El objetivo principal fue la incidencia en 2 años de eventos de muerte, hospitalización cardiovascular o FA permanente. El análisis se realizó por intención de tratar utilizando estimaciones de Kaplan-Meier y *log-rank test*.

**Resultados.** Se incluyó en la asignación aleatoria a 1.166 pacientes con una media de  $74 \pm 9$  años de edad, de los que 588 (50%) eran varones. Se produjeron episodios del objetivo principal en 102 de los 385 pacientes del grupo de DDDR como control (26,5%), en 76 de los 383 pacientes del grupo de DDDR+MVP (19,8%) (HR = 0,74; IC95%, 0,55-0,99;  $p = 0,04$  frente al DDDR como control), y en 85 de los 398 pacientes con MVP (21,4%) (HR = 0,89; IC95%, 0,77-1,03;  $p = 0,12$  frente al DDDR como control). El empleo de DDDR+MVP se asoció a una reducción del riesgo de FA permanente (HR = 0,39; IC95%, 0,21-0,75;  $p = 0,004$  frente a DDDR como control).

**Conclusiones.** En pacientes con bradicardia y taquiarritmias auriculares, DDDR+MVP es superior al ritmo de marcapasos de doble cámara estándar, puesto que reduce el objetivo formado por muerte, hospitalizaciones cardiovasculares y FA permanente. El efecto positivo se debe principalmente a una disminución de la progresión de las taquiarritmias auriculares a la FA permanente.

### Ensayo ROSE AHF: evaluación de estrategias de optimización renal en la insuficiencia cardiaca aguda<sup>20</sup>

Presentado por Horng H. Chen, Rochester, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** Existen estudios pequeños que indican que la dopamina en dosis bajas o la nesiritida en dosis bajas pueden potenciar la descongestión y preservar la función renal de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y disfunción renal; sin embargo, ninguna de estas dos estrategias se ha evaluado de manera rigurosa. El objetivo de este estudio es evaluar las dos hipótesis independientes de que, en comparación con placebo, la adición de dosis bajas de dopamina ( $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) o dosis bajas de nesiritida ( $0,005 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  sin bolos) al tratamiento diurético puede potenciar la descongestión y preservar la función renal de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y disfunción renal.

**Métodos.** Se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego y controlado con placebo (estudio ROSE) en los 360 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda y disfunción renal (filtrado glomerular estimado,  $15\text{-}60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ) que se incluyó en la asignación aleatoria en un plazo de 24 h tras el ingreso. La inscripción de los pacientes para el estudio se llevó a cabo entre septiembre de 2010 y marzo de 2013 en 26 centros de Norteamérica, y se aleatorizó a los participantes (en proporción 1:1 y con un diseño abierto) a las estrategias de dopamina o nesiritida. Dentro de cada estrategia, se asignó aleatoriamente a los participantes (en proporción 2:1 y con diseño a doble ciego) a tratamiento activo o placebo. Los grupos de dopamina ( $n = 122$ ) y nesiritida ( $n = 119$ ) se compararon de manera independiente con el grupo conjunto de pacientes tratados con placebo ( $n = 119$ ).

**Resultados.** Los objetivos principales fueron el volumen de diuresis acumulado de 72 h (objetivo de la descongestión) y el cambio de la creatinina C en suero desde el momento de la inclusión hasta las 72 h (objetivo de la función renal). En comparación con placebo, las dosis bajas de dopamina no tuvieron un efecto significativo en el volumen de diuresis acumulado de 72 h (dopamina,  $8,524 \text{ ml}$  [IC95%,  $7,917\text{-}9,131$ ] frente a placebo,  $8,296 \text{ ml}$  [IC95%,  $7,762\text{-}8,830$ ]; diferencia,  $229 \text{ ml}$  [IC95%,  $-714 \text{ a } 1,171$ ];  $p = 0,59$ ) o el cambio en la creatinina C (dopamina,  $0,12 \text{ mg}/\text{l}$  [IC95%,  $0,06\text{-}0,18$ ] frente a placebo,  $0,11 \text{ mg}/\text{l}$  [IC95%,  $0,06\text{-}0,16$ ]; diferencia,  $0,01$  [IC95%,  $-0,08 \text{ a } 0,10$ ];  $p = 0,72$ ). De igual modo, las dosis bajas de nesiritida no tuvieron un efecto significativo en el volumen de diuresis acumulado de 72 h (nesiritida,  $8,574 \text{ ml}$  [IC95%,  $8,014\text{-}9,134$ ] frente a placebo,  $8,296 \text{ ml}$  [IC95%,  $7,762\text{-}8,830$ ]; diferencia,  $279 \text{ ml}$  [IC95%,  $-618 \text{ a } 1,176$ ];  $p = 0,49$ ) o el cambio en la creatinina C (nesiritida,  $0,07 \text{ mg}/\text{l}$  [IC95%,  $0,01\text{-}0,13$ ] frente a placebo,  $0,11 \text{ mg}/\text{l}$  [IC95%,  $0,06\text{-}0,16$ ]; diferencia,  $-0,04$  [IC95%,  $-0,13 \text{ a } 0,05$ ];  $p = 0,36$ ). En comparación con placebo, no hubo ningún efecto de las dosis bajas de dopamina o de nesiritida en los objetivos secundarios que reflejaban la descongestión, la función renal o la evolución clínica.

**Conclusiones.** En pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y disfunción renal, el tratamiento con dosis bajas de dopamina y el de dosis bajas de nesiritida no potencian la descongestión ni mejoran la función renal al añadirlos a un tratamiento diurético.

### Ensayo CTSN SMR: reparación de válvula mitral frente a sustitución valvular en la insuficiencia mitral isquémica grave<sup>21</sup>

Presentado por Michael A. Acker, Philadelphia, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** La insuficiencia mitral isquémica se asocia a un sustancial riesgo de muerte. Las guías de práctica clínica recomiendan cirugía para pacientes con una forma grave de este trastorno, pero reconocen que la evidencia que respalda el uso de la reparación o de la sustitución es limitada.

**Métodos.** Se estudió a 251 pacientes con insuficiencia mitral isquémica grave a los que se asignó aleatoriamente a reparación de la válvula mitral o sustitución con preservación de las cuerdas tendinosas, con objeto de evaluar la eficacia y la seguridad. El objetivo principal fue el índice del volumen telesistólico del VI (iVTSVI) a los 12 meses, evaluado mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, en la que las muertes se clasificaron por debajo de la franja del iVTSVI más baja.

**Resultados.** A los 12 meses, la media del iVTSVI de los pacientes supervivientes era  $54,6 \pm 25,0 \text{ ml}/\text{m}^2$  de superficie corporal en el grupo de reparación y  $60,7 \pm 31,5 \text{ ml}/\text{m}^2$  en el grupo de sustitución valvular (cambio medio respecto a la situación basal,  $-6,6$  y  $-6,8 \text{ ml}/\text{m}^2$  respectivamente). La tasa de mortalidad fue del 14,3% en el grupo de reparación y el 17,6% en el grupo de sustitución valvular (para la reparación, HR = 0,79; IC95%,  $0,42\text{-}1,47$ ; *log-rank test*,  $p = 0,45$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al iVTSVI después de aplicar un ajuste por muertes (puntuación  $z$ ,  $1,33$ ;  $p = 0,18$ ). La tasa de recurrencia moderada o grave de la insuficiencia mitral a los 12 meses fue superior en el grupo de reparación que en el de sustitución valvular (el 32,6 frente al 2,3%;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la frecuencia de episodios del objetivo formada por los eventos adversos cardiacos y cerebrovasculares ni en cuanto al estado funcional o la calidad de vida a los 12 meses.

**Conclusiones.** No se observaron diferencias significativas en el remodelado inverso del VI ni en la supervivencia a los 12 meses entre los pacientes tratados con reparación de la válvula mitral y los tratados con una sustitución valvular. La sustitución aporta una corrección más duradera de la insuficiencia mitral, pero sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los resultados clínicos.

## Ensayo TOPCAT: tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función cardiaca preservada mediante antagonistas de aldosterona<sup>22</sup>

Presentado por Marc A. Pfeffer, Boston, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** En ausencia de un tratamiento de eficacia probada para mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI preservada (ICFEP), el tratamiento continúa siendo empírico. Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides reducen el riesgo de muerte y otros eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI reducida y tras el infarto de miocardio.

**Métodos.** Se realizó un estudio internacional aleatorizado y controlado con placebo, bajo contrato con el NHLBI, para evaluar la eficacia y la seguridad del antagonista de la aldosterona espironolactona (15 mg con ajuste de dosis a 45 mg) en comparación con placebo en pacientes con ICFEP, utilizando el tiempo hasta el primer evento de muerte cardiovascular, parada cardiaca recuperada u hospitalización por insuficiencia cardiaca como objetivo principal. Los criterios de inclusión fueron: consentimiento informado, edad  $\geq$  50 años, insuficiencia cardiaca sintomática, FEVI  $\geq$  45%, hospitalización por insuficiencia cardiaca (en un plazo de 12 meses, estrato I) o una elevación de péptido natriurético cerebral (BNP) o la fracción aminoterminal de su propéptido (NT-proBNP) ( $\geq$  100 o 360 pg/ml, estrato II). Algunos de los principales criterios de exclusión fueron: ictus reciente, evento coronario, hipertensión no controlada, filtrado glomerular estimado (FGe)  $<$  30 e hiperpotasemia ( $\geq$  5,0 mmol/l). Se asignó a los pacientes aleatoriamente dentro de cada estrato, y se efectuó un seguimiento de 3,4 años en promedio. Las evaluaciones de la seguridad, los eventos cardiovasculares no mortales, la aparición de fibrilación auricular, la DM y la calidad de vida fueron objetivos secundarios clave.

**Resultados.** En total, se asignó aleatoriamente a 1.722 pacientes al grupo de espironolactona y 1.723 al de placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el objetivo principal (el 18,6 frente al 20,4%; HR = 0,89; IC95%, 0,77-1,04;  $p = 0,138$ ), pero sí en las hospitalizaciones múltiples por insuficiencia cardiaca ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias significativas en los acontecimientos adversos, excepto por más hiperpotasemia con espironolactona y más hipopotasemia con placebo.

**Conclusiones.** Espironolactona no modificó el objetivo principal combinado, pero sí redujo la hospitalización por insuficiencia cardiaca. El uso de espironolactona en estos pacientes requiere una vigilancia cuidadosa del potasio y la creatinina.

## AVANCES TERAPÉUTICOS EN ENFERMEDAD CORONARIA Y ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

### Mortalidad a 1 año en pacientes con IAMCEST asignados aleatoriamente a ICP primaria o una estrategia farmacoinvasiva. Seguimiento a 1 año del estudio Stream<sup>23</sup>

Presentado por Peter Sinnaeve, Lovaina, Bélgica.

**Introducción y objetivos.** Presentamos los resultados de mortalidad a 1 año en los pacientes con IAMCEST incluidos en la asignación aleatoria del ensayo STREAM.

**Métodos.** En el ensayo STREAM, se incluyó en la asignación aleatoria a un total de 1.892 pacientes con IAMCEST que acudieron en las primeras 3 h tras el inicio de los síntomas a quienes no fue posible practicar la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria en la primera hora a una estrategia farmacoinvasiva (FI) o ICP primaria estándar realizada según la práctica clínica local. El método de FI consistió en administrar un bolo de tenecteplasa, clopidogrel y enoxaparina, con ajustes de dosis para los ancianos.

**Resultados.** El objetivo principal combinado formado por muerte, shock, insuficiencia cardiaca congestiva y reinfarcto en 30 días fue nominalmente inferior en los pacientes con FI (el 12,4 frente al 14,3%;  $p = 0,21$ ). La incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva (el 6,1 frente al 7,6%;  $p = 0,18$ ) y shock (el 4,4 frente al 5,9%;  $p = 0,13$ ) fue también inferior y hubo más infartos recuperados (el 11,1 frente al 6,9%;  $p < 0,01$ ) entre los pacientes del grupo de FI, lo cual indica rescate de más miocardio isquémico gracias a una reperfusión más temprana (las medianas de tiempo entre el inicio de los síntomas y el bolo de tenecteplasa o el inicio de la ICP fueron 100 y 178 min respectivamente;  $p < 0,001$ ). Para los pacientes con FI también fue más probable la realización de cirugía de revascularización aortocoronaria que para los asignados a ICP primaria (el 4,7 frente al 2,1%;  $p = 0,002$ ), y ello puede deberse a la evitación de las ICP de urgencia en alrededor de un tercio de los pacientes tratados con FI, mientras que, dada la reperfusión satisfactoria, la angiografía coronaria pudo realizarse de manera no urgente en los demás casos. Según lo especificado en el protocolo, se obtuvieron datos de mortalidad a 1 año de todos los pacientes que sobrevivieron tras los primeros 30 días.

**Conclusiones.** La mortalidad fue similar, independientemente de la estrategia de reperfusión utilizada.

### Estudio VISTA-16: varespladib y eventos cardiovasculares en pacientes síndrome coronario agudo<sup>24</sup>

Presentado por Stephen Nicholls, Adelaida, Australia.

**Introducción y objetivos.** La fosfolipasa A2 secretora (sPLA2) genera productos fosfolipídicos bioactivos que están involucrados en la aterosclerosis. El inhibidor de sPLA2 varespladib tiene efectos favorables en los lípidos y los marcadores inflamatorios; sin embargo, no se conoce su efecto en los resultados cardiovasculares. El objetivo del estudio es determinar los efectos de la inhibición de la sPLA2 con varespladib en los parámetros de valoración cardiovasculares.

**Métodos.** Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico a doble ciego y aleatorizado en 362 hospitales universitarios y locales de Europa, Australia, Nueva Zelanda, India y Norteamérica, en el que se asignó, en las primeras 96 h tras el inicio de un síndrome coronario agudo (SCA), a un total de 5.145 pacientes aleatoriamente a varespladib ( $n = 2.572$ ) o placebo ( $n = 2.573$ ), durante un periodo de inclusión comprendido entre el 1 de junio de 2010 y el 7 de marzo de 2012 (interrupción del estudio el 9 de marzo de 2012). Se asignó a los participantes aleatoriamente a tratamiento de varespladib (500 mg) o placebo en administración diaria durante 16 semanas, además de atorvastatina y otros tratamientos establecidos.

**Resultados.** El objetivo principal de eficacia era el formado por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal, ictus no mortal y angina inestable con signos de isquemia y necesidad de hospitalización, en un plazo de 16 semanas. Se evaluó también la supervivencia a los 6 meses. En el análisis preliminar preespecificado en el protocolo, con la inclusión de 212 episodios del objetivo principal, el consejo independiente de vigilancia de datos y seguridad recomendó la interrupción prematura del ensayo por inutilidad y posible efecto nocivo. Se produjeron episodios del objetivo principal en 136 pacientes (6,1%) tratados con varespladib en comparación con 109 pacientes (5,1%) tratados con placebo (HR = 1,25; IC95%, 0,97-1,61; *log-rank test*,  $p = 0,08$ ). Varespladib se asoció a mayor riesgo de IM (78 [3,4%] frente a 47 [2,2%]; HR = 1,66; IC95%, 1,16-2,39; *log-rank test*,  $p = 0,005$ ). El objetivo secundario combinado de mortalidad cardiovascular, IM e ictus se dio en 107 pacientes (4,6%) del grupo de varespladib y 79 (3,8%) del grupo de placebo (HR = 1,36; IC95%, 1,02-1,82;  $p = 0,04$ ).

**Conclusiones.** En los pacientes con un SCA reciente, varespladib no reduce el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares y aumenta significativamente el riesgo de IM. La inhibición de la sPLA2 con varespladib puede tener efectos nocivos y no es útil para reducir los resultados cardiovasculares adversos tras el SCA.

## Comparación aleatorizada de la revascularización endovascular más terapia de ejercicio supervisado con la terapia de ejercicio supervisado sola en pacientes con enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente: resultados del ensayo de revascularización endovascular y ejercicio supervisado<sup>25</sup>

Presentado por Farzin Fakhry, Rotterdam, Países Bajos.

**Introducción y objetivos.** La claudicación intermitente es la forma de presentación más frecuente de la enfermedad arterial periférica, y se asocia a una discapacidad funcional significativa. Actualmente, la terapia de ejercicio supervisado (TES) se recomienda como tratamiento de primera línea para la claudicación intermitente. Sin embargo, un tratamiento combinado de revascularización endovascular (REV) más TES parece más prometedor, aunque no se ha estudiado adecuadamente en un ensayo aleatorizado amplio. El ensayo ERASE se puso en marcha para comparar la efectividad clínica de la REV más TES con la asistencia estándar de TES sola en pacientes con claudicación intermitente.

**Métodos.** En un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado, se asignó aleatoriamente a un total de 212 pacientes con claudicación a terapia combinada de REV más TES (n = 106) o TES sola (n = 106). Se realizó a todos los pacientes una evaluación clínica y de la calidad de vida antes de la intervención y tras 1, 6 y 12 meses de seguimiento. Se registraron los parámetros de rendimiento funcional como la distancia recorrida caminando sin dolor y la distancia máxima en una prueba de esfuerzo graduada en cinta ergométrica. Se utilizó el VascuQol y el *Short-Form 36 Health Survey* (SF-36) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud descrita por el paciente. Se utilizaron técnicas de mediciones repetidas para el análisis de los datos según el criterio de intención de tratar.

**Resultados.** Después de 12 meses, la aplicación del tratamiento fue completa en el 94% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado y el 92% de los del grupo de TES. A los 12 meses, en comparación con TES, el tratamiento combinado se asoció a una mejoría de 282 m más (IC99%, 60-505 m; p = 0,001) en la distancia máxima recorrida y 408 m más (IC99%, 195-622 m; p < 0,001) en la distancia recorrida sin dolor. De igual modo, el VascuQol específico para la enfermedad mostró una mejoría superior en el grupo de tratamiento combinado (diferencia media, 0,62; IC99%, 0,20-1,03; p < 0,001). Además, la escala SF-36 de función física se asoció a una mejoría significativamente superior en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de TES (p = 0,002).

**Conclusiones.** Después de 12 meses, en los pacientes con claudicación intermitente, un tratamiento combinado de REV más TES produjo mejorías significativamente superiores de la distancia recorrida sin dolor y la distancia máxima, así como de las puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud, en comparación con la asistencia estándar de TES sola.

## Estudio CORAL: implante de stents en arteria renal para la prevención de eventos cardiovasculares y renales<sup>26</sup>

Presentado por Christopher J. Cooper, Toledo, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** La estenosis de arteria renal aterosclerótica es un problema frecuente en los ancianos. A pesar de que en dos ensayos aleatorizados no se observó un efecto beneficioso con el implante de stents en arteria renal en lo relativo a la función renal, no está clara la utilidad de implantar stents para la prevención de eventos adversos mayores renales y cardiovasculares.

**Métodos.** Se incluyó en el estudio a 947 pacientes con estenosis de arteria renal aterosclerótica o hipertensión sistólica que tomaban dos o más fármacos antihipertensivos con enfermedad renal crónica. Se asignó a los pacientes aleatoriamente el tratamiento médico más implante de stents en arteria renal o tratamiento médico solo. Se llevó

a cabo un seguimiento de los pacientes para identificar la aparición de eventos adversos cardiovasculares o renales (objetivo combinado de muerte de causa cardiovascular o renal, IM, ictus, hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal progresiva o necesidad de terapia sustitutiva renal).

**Resultados.** Durante una mediana [intervalo intercuartílico] de seguimiento de 43 [31-55] meses, la tasa de eventos del objetivo principal combinada no mostró diferencias significativas entre los participantes tratados con implante de stents además del tratamiento médico y los que recibieron únicamente el tratamiento médico (el 35,1 y el 35,8% respectivamente; con implante de stents, HR = 0,94; IC95%, 0,76-1,17; p = 0,58). Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a las tasas de los diversos componentes del objetivo principal o la mortalidad por cualquier causa. Durante el seguimiento, se produjo una diferencia moderada y uniforme en la PA sistólica favorable al grupo de tratamiento con stents (-2,3 mmHg; IC95%, -4,4 a -0,2; p = 0,03).

**Conclusiones.** El implante de stents en arteria renal no aporta un beneficio significativo en cuanto a la prevención de los eventos clínicos cuando se añade al tratamiento médico multifactorial completo para los pacientes con estenosis en arteria renal aterosclerótica e hipertensión o enfermedad renal crónica.

## NUEVAS ESTRATEGIAS PARA PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR: RITMO Y TROMBOSIS

### Ensayo RADAR-AF. Una comparación multicéntrica y aleatorizada de la ablación percutánea de focos mediante radiofrecuencia frente al aislamiento circular de vena pulmonar en pacientes con fibrilación auricular<sup>27</sup>

Presentado por Felipe Atienza, Madrid, España.

**Introducción y objetivos.** El aislamiento circular de la vena pulmonar (ACVP) empírico ha pasado a ser el tratamiento de elección para la FA refractaria a la medicación. Sin embargo, los resultados no son óptimos y no se conoce una estrategia de tipo mecanicista destinada a abordar de manera dirigida los focos de FA. Este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y a ciego simple se diseñó para comparar la eficacia y la seguridad de la ablación con emisión de alta frecuencia (AEAF) en la FA.

**Métodos.** En la FA paroxística (FAPa), se asignó aleatoriamente a los pacientes a tratamiento con ACVP o con AEAF sola utilizando un diseño de no inferioridad. En la FA persistente (FAPe), se asignó aleatoriamente a los pacientes a tratamiento con ACVP o un enfoque de ablación combinada (ACVP+AEAF) utilizando un diseño de superioridad. El objetivo principal fue la ausencia de FA a los 6 meses de la primera intervención de ablación sin uso de medicación antiarrítmica. Los objetivos secundarios fueron la ausencia de FA y de taquicardia auricular (TA)/FA tras 6 y 12 meses de la ablación sin/con medicación antiarrítmica y la incidencia de complicaciones. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar. Los pacientes fueron objeto de seguimiento mediante ECG y Holter de 48 h a los 3, 6 y 12 meses.

**Resultados.** Se incluyó a un total de 232 pacientes (media de edad, 53 ± 10 años; 186 varones), con FAPa (n = 115) o FAPe (n = 117). Las características basales de los dos grupos eran similares. En la FAPa, la AEAF fue no inferior a la ACVP a los 12 meses en cuanto al objetivo de ausencia de FA y TA/FA. Hubo una reducción significativa del riesgo de acontecimientos adversos graves con la AEAF frente al grupo de ACVP (p = 0,03). En la FAPe, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a los objetivos principal (el 60 frente al 61%) y secundarios, y se observó una tendencia al aumento de la tasa de acontecimientos adversos graves (el 24 frente al 10%; p = 0,08) en el grupo de tratamiento combinado.

**Conclusiones.** En los pacientes con FAPa, la AEAF no es inferior a la ACVP a los 12 meses en cuanto a obtener ausencia de TA/FA, y con

menor incidencia de acontecimientos adversos graves. En la FAPE, la adición de la AEF a la ACVP no aporta ningún valor adicional. Estos resultados plantean un nuevo paradigma de tratamiento mecánico de la FAPa.

### Estudio de warfarina EU-PACT: posología de warfarina guiada por el genotipo frente a posología estándar<sup>28</sup>

Presentado por Munir Pirmohamed, Liverpool, Reino Unido.

**Introducción y objetivos.** El nivel de anticoagulación en respuesta a una pauta de dosis fija de warfarina es difícil de predecir al iniciar el tratamiento. Se comparó prospectivamente el efecto de la posología de warfarina guiada por el genotipo con el de la posología estándar en el control de la anticoagulación de pacientes que iniciaban el tratamiento con warfarina.

**Métodos.** Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado en pacientes con FA o tromboembolia venosa. La determinación del genotipo de CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 y VKORC1 (-1639G-A) se realizó utilizando un análisis en el lugar de asistencia. En los pacientes asignados al grupo de posología guiada por el genotipo, las dosis de warfarina se prescribieron utilizando algoritmos de base farmacogenética en los primeros 5 días. Los pacientes del grupo de control (administración estándar) recibieron un tratamiento de carga de 3 días. Tras el periodo inicial, el tratamiento de todos los pacientes se llevó a cabo según la práctica clínica habitual. El objetivo principal fue el porcentaje de tiempo de permanencia en la franja terapéutica de la razón internacional normalizada (INR) 2,0-3,0 durante las primeras 12 semanas siguientes al inicio de la administración de warfarina.

**Resultados.** Se inscribió en el estudio a un total de 455 pacientes, de los que se asignó aleatoriamente a 227 al grupo de posología guiada por genotipo y 228 al grupo de control. La media del porcentaje de tiempo de permanencia en franja terapéutica fue del 67,4% en el grupo de posología guiada por el genotipo y el 60,3% en el grupo de control (diferencia ajustada, 7,0%; IC95%, 3,3%-10,6%;  $p < 0,001$ ). La incidencia de episodios de anticoagulación excesiva (INR  $\geq 4,0$ ) fue significativamente inferior en el grupo de posología guiada por el genotipo. La mediana de tiempo hasta alcanzar una INR terapéutica fue de 21 días en el grupo de posología guiada por el genotipo, en comparación con 29 días en el grupo de control ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones.** La administración basada en la farmacogenética se asocia a un porcentaje superior de tiempo de permanencia en la franja terapéutica de INR en comparación con la administración estándar al inicio del tratamiento con warfarina.

### Ensayo COAG: clarificación de la anticoagulación óptima a través de la genética<sup>29</sup>

Presentado por Stephen E. Kimmel, Philadelphia, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** La utilidad clínica de la posología de warfarina guiada por el genotipo (de base farmacogenética) se ha evaluado tan solo en ensayos clínicos pequeños o estudios observacionales, y los resultados han sido equívocos.

**Métodos.** Se incluyó en el estudio a 1.015 pacientes a los que se asignó aleatoriamente a dosis de warfarina los primeros 5 días de tratamiento determinadas según un algoritmo de dosis que incluía variables clínicas y datos de genotipo o según un algoritmo que incluía únicamente variables clínicas. Los pacientes y los clínicos desconocían la dosis de warfarina durante las primeras 4 semanas de tratamiento. El objetivo principal fue el porcentaje de tiempo con INR en franja terapéutica desde los días 4 o 5 hasta el día 28 de tratamiento.

**Resultados.** A las 4 semanas, la media de porcentaje de tiempo en franja terapéutica fue del 45,2% en el grupo de guía basada en genotipo y el 45,4% en el grupo de guía clínica (diferencia media ajustada [grupo de guía por genotipo menos grupo de guía clínica], -0,2;

IC95%, -3,4 a -3,1;  $p = 0,91$ ). Tampoco hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a los pacientes con una diferencia de dosis esperada entre los dos algoritmos  $\geq 1$  mg al día. Sin embargo, hubo una interacción significativa entre la estrategia de posología y la raza ( $p = 0,003$ ). Entre los sujetos de raza negra, la media del porcentaje de tiempo en franja terapéutica fue menor en el grupo de guía por genotipo que en el de guía clínica. Las tasas de la variable de valoración combinada de cualquier valor de INR  $\geq 4$ , hemorragias mayores o tromboembolia no presentaron diferencias significativas según la estrategia de determinación de la dosis.

**Conclusiones.** La posología de warfarina guiada por el genotipo no mejora el control de la anticoagulación durante las primeras 4 semanas de tratamiento.

### Resultados principales del ENGAGE AF-TIMI 48<sup>30</sup>

Presentado por Robert P. Giugliano, Boston, Estados Unidos.

**Introducción y objetivos.** El edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa de administración oral, con unos efectos antitrombóticos probados. No se conoce la eficacia y la seguridad a largo plazo del edoxabán en comparación con warfarina en pacientes con FA.

**Métodos.** Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, a doble ciego y con doble placebo en el que se compararon dos pautas de tratamiento con edoxabán una vez al día con el tratamiento de warfarina en 21.105 pacientes con FA de riesgo moderado o alto (mediana de seguimiento, 2,8 años). El objetivo principal de la eficacia fue el ictus o la embolia sistémica. Cada pauta de tratamiento de edoxabán se evaluó en cuanto a la no inferioridad respecto a la warfarina durante el periodo de tratamiento. El objetivo principal de seguridad fue la hemorragia mayor.

**Resultados.** La tasa anualizada del objetivo principal durante el tratamiento fue del 1,50% con warfarina (mediana de tiempo en franja terapéutica, 68,4%), en comparación con el 1,18% con la dosis alta de edoxabán (HR = 0,79; IC97,5%, 0,63-0,99;  $p < 0,001$  para la no inferioridad) y el 1,61% con la dosis baja de edoxabán (HR = 1,07; IC97,5%, 0,87-1,31;  $p = 0,005$  para la no inferioridad). En el análisis por intención de tratar, hubo una tendencia favorable al tratamiento con la dosis alta de edoxabán frente a warfarina (HR = 0,87; IC97,5%, 0,73-1,04;  $p = 0,08$ ) y una tendencia desfavorable para el tratamiento con la dosis baja de edoxabán frente a warfarina (HR = 1,13; IC97,5%, 0,96-1,34;  $p = 0,10$ ). La tasa anualizada de hemorragias mayores fue del 3,43% con warfarina frente al 2,75% con la dosis alta de edoxabán (HR = 0,80; IC95%, 0,71-0,91;  $p < 0,001$ ) y el 1,61% con la dosis baja de edoxabán (HR = 0,47; IC95%, 0,41-0,55;  $p < 0,001$ ). Las tasas anualizadas correspondientes de la mortalidad por causas cardiovasculares fueron del 3,17 frente al 2,74% (HR = 0,86; IC95%, 0,77-0,97;  $p = 0,01$ ) y el 2,71% (HR = 0,85; IC95%, 0,76-0,96;  $p = 0,008$ ), y las correspondientes tasas del objetivo secundario clave (la combinación de ictus, embolia sistémica y muerte por causas cardiovasculares) fueron del 4,43 frente al 3,85% (HR = 0,87; IC95%, 0,78-0,96;  $p = 0,005$ ) y el 4,23% (HR = 0,95; IC95%, 0,86-1,05;  $p = 0,32$ ).

**Conclusiones.** Las dos pautas de edoxabán una vez al día no son inferiores a la warfarina en lo relativo a la prevención del ictus o la embolia sistémica y se asocian a unas tasas significativamente inferiores de hemorragia y muerte por causas cardiovasculares.

### BIBLIOGRAFÍA

- Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association (Los Ángeles, California, Estados Unidos, 3-7 de noviembre de 2012). Rev Esp Cardiol. 2013;66:55.e1-e11.
- Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del American College of Cardiology (San Francisco, California, Estados Unidos, 8-12 de marzo de 2013). Rev Esp Cardiol. 2013;66:482.e1-e8.
- Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de estudios clínicos presentados en el Congreso de 2013 de la Sociedad Europea de Cardiología

- (31 de agosto-4 de septiembre de 2013, Ámsterdam, Países Bajos). Rev Esp Cardiol. 2013;66:879.e1-e9.
4. Anguita M, Worner F, Domenech P, Marín F, Ortigosa J, Pérez-Villacastín J, et al. Nuevas evidencias, nuevas controversias: análisis crítico de la guía de práctica clínica sobre fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2012;65:7-13.
  5. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, et al. Tratamiento prehospitalario de los pacientes con IAMCEST. Una declaración científica del Working Group Acute Cardiac Care de la European Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol. 2012;65:60-70.
  6. Bayes-Genis A, Avanzas P, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Arritmias: Introducción. Rev Esp Cardiol. 2012;65:91.
  7. Alonso Gómez AM, Comín J, Borrás X, Del Castillo S, González AE, Mazón P, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo. Una visión crítica desde la cardiología española. Rev Esp Cardiol. 2012;65:113-8.
  8. Cequier A, Carrascosa C, Díez-Tejedor E, Goicoechea M, González-García MA, Quiles J, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2012;65:119-24.
  9. Fernández-Ortiz A, Pan M, Alfonso F, Arós F, Barrabés JA, Bodí V, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2012;65:125-30.
  10. Worner F, Cequier A, Bardají A, Bodí V, Bover R, Martínez-Sellés M, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2013;66:5-11.
  11. Siddiqi N, Bruce M, Neil CJ, MacLennan G, Cotton S, Papadopoulos SA, et al. NAMI Study: Nitrites in Acute Myocardial Infarction [citado 22 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=eceec3bdc-12da-49f9-9d0a-1ae9bedf788e&Key=6f7ae106-e5d3-444c-b33f-6faf05f87242&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  12. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al; for the CATIS Investigators. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke—The CATIS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2013, November 17. doi:10.1001/jama.2013.282543.
  13. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. JAMA. 2013, November 17. doi:10.1001/jama.2013.282173.
  14. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al; for the TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. N Engl J Med. 2013, November 17. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519.
  15. Céspedes J, Briceño G, Farkouh M, Vedanthan R, Baxter J, Leal M, et al. Promotion of cardiovascular health in preschool children: 36-month cohort follow-up [citado 22 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=ef1a9eca-ed68-48cb-b7ce-69645121e863&Key=f44df97d-48f4-4e3f-9dba-27ff18d4f79b&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  16. Ding EL, Watson KT, Bui N, Makarechi L, Lang L, Prescott MR, et al. Randomized Trial of Social Network Lifestyle Intervention for Obesity: MICROCLINIC Intervention Results and 16-Month Follow-up [citado 22 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=ef1a9eca-ed68-48cb-b7ce-69645121e863&Key=f44df97d-48f4-4e3f-9dba-27ff18d4f79b&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  17. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk D, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2013, November 18. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12944.
  18. Li N, Yan L, Niu W, Yao C, Feng X, Zhang, J, et al. China Rural Health Initiative — Sodium Reduction Study: the effects of a community-based sodium reduction program on 24hr urinary sodium and blood pressure in rural China [citado 22 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=ef1a9eca-ed68-48cb-b7ce-69645121e863&Key=fcb9d27-d839-4067-ba76-0e46cb4216f6&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  19. Boriani G, Tukkier R, Mont L, Pürerfellner H, Manolis AS, Santini M, et al. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing reduce the endpoint composed by death, cardiovascular hospitalizations and permanent atrial fibrillation compared to conventional dual chamber pacing in bradycardia patients: results of the Minerva randomized study [citado 22 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=657058b3-c923-4df5-8282-c9ff6a02a6ec&Key=68b76a4e-e722-4809-926c-1a3aa1480b2e&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  20. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al; for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction. The ROSE Acute Heart Failure randomized trial. JAMA. 2013, November 18. doi:10.1001/jama.2013.282190.
  21. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, et al; for the CTSN. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2013, November 18. DOI: 10.1056/NEJMoa1312808.
  22. Pfeffer MA, McKinlay S, Pitt B; for the TOPCAT Investigators. Treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist [citado 22 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=657058b3-c923-4df5-8282-c9ff6a02a6ec&Key=e9e3beb0-d725-4da2-aa4c-8d200972b128&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  23. Sinnaeve P, Armstrong P, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Soulat HL, et al. One year mortality in STEMI patients randomized to primary PCI or a pharmacologic-invasive strategy. The Stream 1 year follow-up [citado 22 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=34477f62-0b7b-4746-8125-b80a66aa17aa&cKey=04a87297-8c49-4a9d-a068-e5a3fc62ed3b&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  24. Nicholls SJ, Kastelein JJP, Schwartz GG, Bash D, Rosenson RS, Cavender MA, et al; for the VISTA-16 Investigators. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome. The VISTA-16 randomized clinical trial. JAMA. 2013, November 18. doi:10.1001/jama.2013.282836.
  25. Fakhry F, Hunink MG. Randomized comparison of endovascular revascularization plus supervised exercise therapy versus supervised exercise therapy only in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: results of the Endovascular Revascularization and Supervised Exercise Trial [citado 22 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=34477f62-0b7b-4746-8125-b80a66aa17aa&cKey=94414a14-d580-4321-bef6-cebe4e8d423a&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  26. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al; for the CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2013, November 18. DOI: 10.1056/NEJMoa1310753.
  27. Aizen F, Ormaetxe JM, Moya A, Martínez-Alday T, Hernández-Madrid A, Castellanos E, et al. RADAR-AF Trial. A randomized multicenter comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers versus circumferential pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation [citado 25 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=af452422-146a-4c26-84a2-425e09cc874b&cKey=0b33301c-1424-4bd1-a37a-8936d68910ae&mKey=951e351e-429c-4b2e-84d0-8da73b00de45>
  28. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al; for the EU-PACT Group. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. N Engl J Med. 2013, November 19. DOI: 10.1056/NEJMoa1311386.
  29. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al; for the COAG Investigators. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. N Engl J Med. 2013, November 19. DOI: 10.1056/NEJMoa1310669.
  30. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013, November 19. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.