

Resumen de los ensayos clínicos presentados en la 58.^a Sesión Científica Anual del American College of Cardiology (Orlando, Estados Unidos, 28-31 de marzo de 2009)

Javier Segovia^a, Javier Bermejo^a y Fernando Alfonso

^aEditores Asociados. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

^bEditor Jefe. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En las Sesiones Científicas Anuales del 58.º Congreso del American College of Cardiology correspondiente a 2009 se presentaron en sesiones especiales (Late Breaking Clinical Trials) los resultados de algunos ensayos clínicos de especial trascendencia cuya finalización ha tenido lugar recientemente, con la intención de difundir de forma oral lo más importante de la información derivada de ellos.

Siguiendo la política editorial establecida en los últimos años¹⁻⁴, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ofrece a sus lectores un resumen de dichos estudios en el que se reseñan brevemente sus objetivos, métodos y resultados, de acuerdo con lo allí expuesto en forma oral. Dado que muchos de ellos no han sido publicados todavía en su versión completa, la información que ofrecemos debe ser interpretada como preliminar. En caso de que la publicación en extenso de un determinado estudio ya se haya producido, se indica al final del resumen la correspondiente cita bibliográfica para facilitar su consulta.

SUMARIO POR TEMAS

Prevención primaria

Estudio JUPITER: ensayo aleatorizado sobre el papel de la rosuvastatina en la prevención del tromboembolismo venoso.

Estudio TIPS (The Indian Polycap study): efecto de una «polipíldora» en los factores de riesgo en individuos de mediana edad sin enfermedad cardiovascular.

Estudio AURORA: rosuvastatina y eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estudio de telemedicina: comunicación continua de datos vía internet por parte del paciente frente a seguimiento en consulta para reducción del riesgo cardiovascular.

Cardiopatía isquémica

Estudio OMEGA: papel de los ácidos grasos omega-3 añadidos al tratamiento actual del infarto agudo de miocardio.

Estudio REVIVAL-3: eritropoyetina en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea.

Insuficiencia cardiaca

Estudio Pre-RELAX-AHF: papel de la relaxina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda.

Estudio FIX-HF-5: ensayo aleatorizado y multicéntrico sobre el efecto de la modulación eléctrica de la contractilidad cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

Estudio PRIMA: ¿el tratamiento guiado por el NT-proBNP puede mejorar la morbimortalidad de la insuficiencia cardiaca?

Intervencionismo cardiaco

Estudio PROTECT AF: evaluación aleatorizada del cierre percutáneo de la orejuela izquierda comparado con anticoagulación oral para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular.

Estudio NAPLES II (Novel approaches for preventing or limiting events II): impacto de una dosis de carga de atorvastatina antes del intervencionismo coronario.

Estudio EARLY ACS: eptifibatida en el síndrome coronario agudo. Comparación de administración temprana frente a tardía y provisional.

Resultados del Registro NCDR-CMS: efectividad clínica de los *stents* coronarios en el «mundo real».

Correspondencia: REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

Sociedad Española de Cardiología.

Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid. España.

Correo electrónico: rec@secardiologia.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Arritmias

Estudio ACTIVE A: efecto del clopidogrel combinado con aspirina en pacientes con fibrilación auricular.

Cirugía cardiaca

Estudio STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial): cirugía de revascularización coronaria aislada o con cirugía de reconstrucción ventricular.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Estudio JUPITER: ensayo aleatorizado sobre el papel de la rosuvastatina en la prevención del tromboembolismo venoso

Presentado por R.J. Glynn, Boston, Estados Unidos.

Antecedentes. Persiste la controversia sobre la existencia de mecanismos compartidos entre la trombosis arterial y venosa y sus posibles consecuencias. Tratamientos con reconocida eficacia en una de estas entidades podrían aportar beneficios consistentes en la otra. Diversos estudios observacionales han llevado a estimaciones variables sobre el efecto del tratamiento con estatinas en el riesgo de tromboembolismo en territorio venoso, pero falta evidencia procedente de ensayos aleatorizados.

Métodos. 17.802 varones y mujeres aparentemente sanos con concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) y de proteína C reactiva ultrasensible ≥ 2 mg/l fueron asignados aleatoriamente a recibir 20 mg/día de rosuvastatina o placebo. Se hizo seguimiento de los participantes hasta la aparición del primer episodio de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, y se analizaron los datos según la intención de tratar.

Resultados. Durante una mediana de seguimiento de 1,9 (máximo, 5) años, se produjo tromboembolismo venoso sintomático en 94 participantes: 34 en el grupo de rosuvastatina y 60 en el grupo placebo. Las tasas de tromboembolismo venoso fueron de 0,18 y 0,32 eventos por cada 100 años-persona de seguimiento en la rosuvastatina y en placebo, respectivamente (razón de riesgos [HR] con rosuvastatina = 0,57; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,37-0,86; $p = 0,007$); los índices correspondientes para tromboembolismo venoso aislado (es decir, producido en ausencia de neoplasia conocida, traumatismo, hospitalización o cirugía) fueron 0,10 y 0,17 (HR = 0,61; IC del 95%, 0,35-1,09; $p = 0,09$) y para tromboembolismo venoso

concomitante (en pacientes con cáncer, durante o poco después de un traumatismo, hospitalización o cirugía), fueron 0,08 y 0,16 (HR = 0,52; IC del 95%, 0,28-0,96; $p = 0,03$). Las tasas de embolia pulmonar fueron 0,09 en el grupo de rosuvastatina y 0,12 en el grupo placebo (HR = 0,77; IC del 95%, 0,41-1,45; $p = 0,42$), mientras que las tasas de trombosis venosa profunda fueron 0,09 y 0,20, respectivamente (HR = 0,45; IC del 95%, 0,25-0,79; $p = 0,004$). Se observaron efectos similares en todos los subgrupos examinados. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia de episodios hemorrágicos.

Conclusiones. En este ensayo que incluyó a personas aparentemente sanas; la rosuvastatina redujo significativamente la incidencia de tromboembolismo venoso sintomático.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo⁵.

Estudio TIPS: The Indian Polycap study. Efecto de una «polipíldora» en los factores de riesgo en individuos de mediana edad sin enfermedad cardiovascular

Presentado por S. Yusuf, Hamilton, Canadá.

Antecedentes. La combinación de tres fármacos reductores de la presión arterial en dosis bajas con una estatina, aspirina y ácido fólico (la polipíldora) podría reducir los eventos cardiovasculares en individuos sanos en más del 80%. Se ha examinado el efecto de la Polycap en la presión arterial, los lípidos, el ritmo cardiaco y el tromboxano B₂ urinario, y se ha evaluado su tolerabilidad.

Métodos. En un ensayo realizado en 50 centros de la India, se aleatorizó según método doble ciego, a través de una central *web* segura, a 2.053 personas sin enfermedad cardiovascular, con edades entre 45 y 80 años y un solo factor de riesgo, a recibir una Polycap consistente en dosis bajas de tiacida (12,5 mg), atenolol (50 mg), ramipril (5 mg), simvastatina (20 mg) y aspirina (100 mg) cada día ($n = 412$) o a otros ocho grupos de aproximadamente 200 personas cada uno, de aspirina sola, simvastatina sola, hidrocortiazida sola, tres combinaciones de dos fármacos hipotensores, los tres fármacos hipotensores solos o los tres hipotensores más aspirina. Las variables principales de valoración fueron concentración de cLDL para el efecto de los lípidos, la presión arterial para los fármacos antihipertensivos, la frecuencia cardiaca para los efectos de atenolol, el 11-deshidrotromboxano B₂ urinario para el efecto antiplaquetario de la aspirina y las tasas de suspensión de los fármacos para la seguridad. El análisis fue por intención de tratar.

Resultados. Comparada con los grupos que no recibieron fármacos antihipertensivos, la Polycap redujo la presión arterial sistólica 7,4 mmHg (IC al 95%, 6,1-8,1) y la presión arterial diastólica 5,6 mmHg (4,7-6,4), en un grado similar al del grupo en que se usaron los tres fármacos antihipertensivos, con o sin aspirina. La reducción de la presión arterial aumentó con el número de fármacos utilizados (2,2/1,3 mmHg con un fármaco, 4,7/3,6 mmHg con dos fármacos y 6,3/4,5 mmHg con tres). La Polycap redujo el cLDL 0,7 (IC al 95%, 0,62-0,78) mmol/l, efecto significativamente menor que con la simvastatina sola (0,83 [0,72-0,93] mmol/l; $p = 0,04$). Ambas reducciones fueron mayores que para los grupos sin simvastatina ($p < 0,0001$). Las reducciones en la frecuencia cardiaca fueron similares en el grupo Polycap y los grupos que usaron atenolol (7 lat/min), y en ambos fueron significativamente mayores que en los grupos sin atenolol ($p < 0,0001$). La reducción del 11-deshidrotromboxano B₂ fue similar con las Polycap (283,1 ng/mmol de creatinina [IC al 95%, 229,1-337]) en comparación con los tres fármacos antihipertensivos más aspirina (350 ng/mmol de creatinina [IC al 95%, 294,6-404]) y la aspirina sola (348,8 [277,6-419,9] ng/mmol de creatinina) comparado con los grupos sin aspirina. La tolerabilidad de la Polycap fue similar a la de otros tratamientos, sin evidencia de peor tolerancia con el número creciente de componentes activos en una píldora.

Conclusiones. Esta formulación Polycap puede usarse de forma eficaz y segura para reducir múltiples factores de riesgo y el riesgo cardiovascular total.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo⁶.

Estudio AURORA: rosuvastatina y eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a hemodiálisis

Presentado por B.C. Fellström, Upsala, Suecia.

Antecedentes. Las estatinas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado el beneficio de las estatinas en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Métodos. Se realizó un ensayo prospectivo internacional, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, que incluyó a 2.776 pacientes de 50 a 80 años de edad sometidos a hemodiálisis de mantenimiento. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir rosuvastatina 10 mg/día o placebo. La variable principal de valoración estaba compuesta por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocar-

dio no mortal e ictus no mortal. Las variables secundarias de valoración incluyeron la muerte por cualquier causa y cada uno de los eventos cardiovasculares aislados.

Resultados. Después de 3 meses, la reducción media del cLDL fue del 43% en los pacientes que recibieron rosuvastatina, partiendo de un nivel basal medio de 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Durante una mediana de seguimiento de 3,8 años, 396 pacientes del grupo rosuvastatina y 408 pacientes del grupo placebo alcanzaron la variable principal de valoración (9,2 y 9,5 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente; grupo rosuvastatina frente al grupo placebo, HR = 0,96; IC del 95%, 0,84-1,11; $p = 0,59$). La rosuvastatina no tuvo ningún efecto en los componentes individuales de la variable principal de valoración. Tampoco tuvo efecto significativo en la mortalidad por cualquier causa (13,5 frente a 14 eventos/100 años-paciente; HR = 0,96; IC del 95%, 0,86-1,07; $p = 0,51$).

Conclusiones. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la instauración del tratamiento con rosuvastatina redujo el cLDL, pero no tuvo ningún efecto significativo en la variable principal de valoración compuesta por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo⁷.

Estudio de telemedicina: comunicación continua de datos vía internet por parte del paciente frente a seguimiento en consulta para reducción del riesgo cardiovascular

Presentado por A.A. Bove, Philadelphia, Estados Unidos.

Antecedentes. Los sistemas de telemedicina permiten que los pacientes informen sobre su presión arterial y otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y, a su vez, reciban instrucciones basadas en su grado de consecución de los objetivos propuestos.

Métodos. En este estudio se distribuyó aleatoriamente a 388 participantes con entrenamiento en la remisión de datos vía internet a un programa de consultas con una enfermera cada 4 meses durante 1 año o las mismas consultas más la comunicación semanal de cifras de presión arterial y otros factores de riesgo a una base central de datos, en la que el proveedor respondía con instrucciones. En la evaluación inicial, los pacientes no tenían enfermedades cardiovasculares conocidas y una puntuación en la escala de riesgo cardiovascular de Framingham a 10 años menor del 10%. El criterio principal de evaluación fue la obtención de una reducción del 5%

en la escala Framingham de riesgo cardiovascular tras 1 año de seguimiento.

Resultados. Al año de seguimiento, el promedio de comunicaciones de los pacientes del grupo de telemedicina fue de $76,2 \pm 7,6$ (6,3 mensuales). No hubo diferencias significativas en el criterio principal de evaluación (reducción del 5% en el riesgo cardiovascular en el $10,3\% \pm 5,5\%$ de los pacientes en el grupo manejado por enfermera frente al $9,7\% \pm 6,2\%$ en el de telemedicina). La presión arterial sistólica se redujo en ambos grupos, pero en los pacientes con hipertensión grado I ($n = 153$, 39%) que utilizaron telemedicina, la reducción de la presión sistólica fue significativamente mayor ($p = 0,037$). Las concentraciones de cLDL se redujeron en ambos grupos, aunque la telemedicina no proporcionó beneficio adicional.

Conclusiones. El uso de la telemedicina para seguimiento de parámetros de salud a través de la comunicación paciente-proveedor vía internet no redujo el riesgo cardiovascular total más que una consulta de enfermería. Los pacientes con hipertensión grado I que realizaron controles frecuentes de presión arterial en casa junto con un sistema de telemedicina basado en internet lograron cifras de presión arterial significativamente más bajas que los seguidos periódicamente en consultas.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Estudio OMEGA: papel de los ácidos grasos omega-3 añadidos al tratamiento actual del infarto agudo de miocardio

Presentado por J. Senges, Ludwigshafen, Alemania.

Antecedentes. Los ácidos grasos omega-3 tienen demostrada utilidad en la prevención de eventos adversos en distintas enfermedades cardiovasculares. El objetivo del ensayo fue evaluar si el tratamiento con ácidos grasos omega-3 añadidos a la terapia médica estándar puede mejorar los resultados del tratamiento médico estándar en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio.

Métodos. Se asignó aleatoriamente a ácidos grasos omega-3 más terapia médica estándar ($n = 1.940$) o terapia médica estándar sola a pacientes mayores de 18 años 3-14 días tras infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o con elevación del segmento ST (IAMCEST). El criterio principal de valoración fue la incidencia de muerte súbita de origen cardiaco. Entre los criterios secundarios de valoración figuran muerte por cualquier causa, nuevo infarto de miocardio no fatal, ictus, eventos arrítmicos y revascularización coronaria.

Resultados. En total, se aleatorizó a 3.851 pacientes, con una media de edad de 64 años. El 26% eran mujeres; el 66% tenía hipertensión; el 50%, hipercolesterolemia; el 27%, diabetes mellitus, y el 37% eran fumadores. Tuvieron IAMCEST el 59% e IAMSEST el 41%. Se realizó angiografía coronaria al 94% de los pacientes, intervención coronaria percutánea al 78% y trombolisis al 8%. La medicación concomitante en el momento del alta incluía aspirina en el 95%, clopidogrel en el 88%, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en el 83%, bloqueadores beta en el 94% y estatinas en el 94%. A 1 año, el resultado primario, muerte súbita cardiaca, se produjo en el 1,5% del grupo omega-3 frente al 1,5% del grupo control ($p = 0,84$). La mortalidad por todas las causas fue del 4,6 frente al 3,7%, la incidencia de infarto de miocardio fue del 4,5 frente al 4,1%, la del ictus fue del 1,4 frente al 0,7%; se revascularizó al 27,7 frente al 29,1%, y el total de eventos arrítmicos fue del 1,1 frente al 0,7% para el grupo omega-3 frente al grupo control, respectivamente. En el seguimiento, la concentración de triglicéridos fue 121 frente a 127 mg/dl, respectivamente; ninguna de estas diferencias fue significativa.

Conclusiones. Entre los pacientes con IAMCEST o IAMSEST reciente, el tratamiento con ácidos grasos omega-3 no parece aportar beneficio. Este tratamiento no redujo la variable de valoración primaria (la muerte cardiaca repentina) ni ninguna de las complicaciones cardiovasculares por separado. Tampoco hubo ninguna diferencia en la concentración de triglicéridos en el seguimiento. Los datos actuales disponibles no avalan el uso de ácidos grasos omega-3 tras un síndrome coronario agudo.

Estudio REVIVAL-3: eritropoyetina en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea

Presentado por I. Ott, Múnich, Alemania.

Antecedentes. El objetivo del ensayo fue evaluar el tratamiento con altas dosis de eritropoyetina en comparación con placebo tras intervención coronaria percutánea (ICP) primaria en pacientes con IAMCEST.

Métodos. Tras la realización de angioplastia primaria, se asignó aleatoriamente a pacientes con IAMCEST a recibir eritropoyetina intravenosa ($n = 68$) o placebo ($n = 70$). La dosis de eritropoyetina fue 100.000 U (dividida en tres dosis), que se administraron en la ICP, 24 y 48 h tras la revascularización. El criterio primario de valoración fue la fracción de eyección ventricular izquierda

(FEVI) medida por resonancia magnética cardíaca a los 6 meses. Entre los criterios secundarios figuran: cambio en el tamaño del infarto durante el seguimiento, cambio en la FEVI durante el seguimiento, volúmenes del ventrículo izquierdo, complicaciones clínicas graves (muerte, infarto de miocardio, ictus y revascularización coronaria), hemorragia durante el ingreso, trombocitopenia, eventos trombóticos o embólicos y necesidad de transfusión de sangre.

Resultados. En total, se aleatorizó a 138 pacientes a recibir eritropoyetina intravenosa ($n = 68$) o placebo ($n = 70$). La media de edad era 59 años, el 18% eran mujeres, el 16% tenía diabetes, el valor medio de la FEVI era del 46%, y al 93% se les implantó un *stent* liberador de fármacos. El tiempo desde la presentación de los síntomas hasta el ingreso fue de 168 min, y el tiempo desde el ingreso a la ICP, 84 min. La variable primaria de evaluación, FEVI a los 6 meses, fue del 52% en el grupo de eritropoyetina frente al 52% en el grupo placebo ($p = 0,91$). Los criterios secundarios de valoración, el índice del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, fue de 81 frente a 82 ml/m²; el índice del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo, fue 40 frente a 40 ml/m²; el tamaño del infarto fue del 22 frente al 20%, y el aumento de la FE en el seguimiento fue del 3 frente al 2%, respectivamente. Entre los criterios secundarios, la muerte ocurrió en el 1,5 frente al 2,9%; el infarto de miocardio, en el 2,9 frente al 1,4%; el ictus, en el 1,5% frente a 0; la trombosis del *stent*, en el 2,9 frente al 2,9%, y la revascularización, en el 2,9 frente al 2,9%, respectivamente. Ninguna de estas diferencias fue significativa.

Conclusiones. En pacientes con IAMCEST tratados con IPC primaria, el uso de altas dosis de eritropoyetina no parece aportar beneficio. Esta terapia no mejoró la variable primaria, la FEVI a los 6 meses, ni redujo el tamaño del infarto. Tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones clínicas en este estudio relativamente pequeño.

INSUFICIENCIA CARDIACA

Estudio Pre-RELAX-AHF: papel de la relaxina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda

Presentado por J.R. Teerlink, San Francisco, Estados Unidos.

Antecedentes. La mayoría de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda tienen presión arterial normal o elevada. La relaxina es un péptido humano natural que interviene en varias

vías metabólicas de control vascular, lo que señala posibles mecanismos de beneficio para estos pacientes. Se evaluó la relación dosis-respuesta del efecto de la relaxina en la mejora de los síntomas, otros resultados clínicos y la seguridad.

Métodos. En un estudio realizado en 54 centros de ocho países, se seleccionó a 234 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, disnea, congestión en la radiografía de tórax y aumento del péptido natriurético tipo B (BNP) o la fracción N terminal del propéptido (NT-proBNP), insuficiencia renal de leve a moderada y presión arterial sistólica > 125 mmHg, y se los incluyó en las 16 h siguientes a la presentación. Se aleatorizó a los pacientes —según método doble ciego a través de un sistema de respuesta telefónico interactivo— a atención estándar más 48 h de infusión intravenosa de placebo ($n = 62$) o a relaxina 10 µg/kg ($n = 40$), 30 µg/kg ($n = 43$), 100 µg/kg ($n = 39$) o 250 µg/kg ($n = 50$) al día. Se establecieron diversos criterios de valoración clínicos para determinar si la relaxina intravenosa debe evaluarse en ensayos más amplios sobre la insuficiencia cardíaca aguda para identificar la dosis óptima y ayudar a la selección de criterios de valoración y cálculos de tamaño muestral. El análisis fue por intención de tratar modificada.

Resultados. En la población de intención de tratar modificada, se evaluó a 61 pacientes en el grupo placebo, 40 en el grupo relaxina 10 µg/kg día, 42 en el grupo relaxina 30 µg/kg día, 37 en el grupo relaxina 100 µg/kg día y 49 en el grupo relaxina 250 µg/kg día. Se observó una mejoría de la disnea con 30 µg/kg de relaxina en comparación con placebo, tanto según la escala Likert (17 [40%] de 42 pacientes mejoraron moderada o notablemente a las 6, 12 y 24 h frente a 14 [23%] de 61; $p = 0,044$) como en la escala analógica visual hasta el día 14 (8.214 ± 8.712) frente a 4.622 ± 9.003 mm/h; $p = 0,053$). La duración del ingreso fue $10,2 \pm 6,1$ días en los pacientes tratados con relaxina frente a $12 \pm 7,3$ días en los que recibieron placebo, y la supervivencia tras el alta fue $47,9 \pm 10,1$ frente a $44,2 \pm 14,2$ días. La relaxina redujo la muerte por causas cardiovasculares y el reingreso por insuficiencia cardíaca o renal a 60 días (2,6% [IC del 95%, 0,4-16,8] frente a 17,2% [9,6-29,6]; $p = 0,053$). El número de eventos adversos graves fue similar entre los grupos.

Conclusiones. La relaxina administrada a pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y presión arterial normal o elevada se asoció con una mejora de la disnea y otras variables clínicas y mostró un perfil de seguridad aceptable.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo⁸.

Estudio FIX-HF-5: ensayo aleatorizado, multicéntrico y controlado de modulación eléctrica de la contractilidad cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

Presentado por W.T. Abraham, Columbus, Estados Unidos.

Antecedentes. Las señales de modulación de la contractilidad cardíaca (MCC) son señales eléctricas no excitatorias emitidas durante el periodo refractario que aumentan la contractilidad. Estudios previos en animales de experimentación y humanos han mostrado que las señales de MCC normalizan la fosforilación de proteínas clave y la expresión de genes que codifican proteínas reguladoras del ciclo celular del calcio y la contractilidad. Con la hipótesis de que la MCC puede ser eficaz en mejorar parámetros de función cardíaca sin una contrapartida en parámetros de seguridad, el objetivo de este ensayo fue evaluar la MCC más tratamiento médico óptimo en comparación con el tratamiento médico aislado en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

Métodos. Se asignó aleatoriamente a pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III-IV, FEVI $\leq 35\%$ y QRS estrecho a MCC con tratamiento médico óptimo o tratamiento médico aislado. El criterio principal de valoración para seguridad estaba compuesto por muerte de cualquier causa y hospitalización por cualquier causa. La variable de eficacia primaria fue el cambio en el umbral anaeróbico en la ergoespirometría. Fueron criterios secundarios de valoración el consumo máximo de O_2 (VO_2 máx) y baremos de calidad de vida.

Resultados. En total, se distribuyó aleatoriamente a 428 pacientes, 215 a MCC con tratamiento médico óptimo y 213 a tratamiento médico aislado. Características de la población: media de edad, 58 años; el 91% estaba en clase III de la NYHA; el 27% eran mujeres; el 65% eran isquémicos; la FEVI media era del 26%; la duración de QRS fue 102 ms, y el consumo máximo de O_2 en la ergoespirometría fue de 14,7 ml/kg/min. Al inicio del estudio, un 91% de los pacientes recibían inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina o un bloqueador de los receptores de la angiotensina II; el 94%, bloqueador beta, y el 44%, inhibidor de la aldosterona.

La mejoría en la variable primaria de eficacia, el umbral anaeróbico (entre los que finalizaron), fue del 17,6% en el grupo de tratamiento frente al 11,7% en el grupo control ($p = 0,093$). El VO_2 máx mejoró en 0,65 ml/kg/min ($p = 0,024$) y la calidad de vida mejoró en -9,7 puntos ($p < 0,0001$) con la MCC en comparación con el tratamiento médico óptimo aislado. La incidencia de la variable princi-

pal de seguridad a las 50 semanas fue del 52% con la MCC frente al 48% con tratamiento médico óptimo sólo (no inferioridad, $p = 0,03$). Los resultados con la MCC fueron más pronunciados en pacientes con clase III de la NYHA y FEVI $\leq 25\%$.

Conclusiones. Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (clases III o IV de la NYHA), FEVI reducida ($\leq 35\%$) y QRS estrecho, el uso de la MCC no mejoró el resultado primario de eficacia, el umbral anaeróbico. Sin embargo, este tratamiento fue eficaz en mejorar el consumo máximo de O_2 y la calidad de vida. Los resultados de seguridad no fueron inferiores en el grupo experimental comparado con el tratamiento médico óptimo aislado. El umbral anaeróbico mejoró en los análisis de subgrupos (clase III de la NYHA y FEVI $\leq 25\%$), donde las mejoras en el VO_2 máx y la calidad de vida también eran más pronunciadas y se mantuvieron durante 12 meses.

Estudio PRIMA: ¿el tratamiento guiado por NT-proBNP puede mejorar la morbimortalidad de la insuficiencia cardíaca?

Presentado por L. Eurlings, Maastrich, Países Bajos.

Descripción. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca guiado por la concentración de péptidos natriuréticos podría ser más eficaz en la prevención de morbilidad y mortalidad que el tratamiento estándar guiado por objetivos clínicos. El propósito de este ensayo fue evaluar los resultados del manejo guiado según concentración sérica de la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en comparación con el control clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Métodos. Se incluyó en el estudio a pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada con concentraciones elevadas de NT-proBNP al ingreso que se redujeron al menos un 10% durante el ingreso. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento guiado mediante NT-proBNP o a manejo estándar. El criterio principal de valoración fue el número de días con vida tras el alta hospitalaria. Entre los criterios secundarios de valoración figuran la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, por causa cardiovascular y por cualquier causa, así como la combinación de muerte y hospitalización. También se preespecificó el análisis del uso fármacos para la insuficiencia cardíaca basados en la evidencia y el análisis del subgrupo de pacientes sin disminución de NT-proBNP en el ingreso inicial.

Resultados. En total, se aleatorizó a 345 pacientes, 174 a la estrategia guiada por NT-proBNP y 171 por datos clínicos. La media de edad fue 71

años; el 45% eran mujeres; la media de FEVI fue del 31%; el 37% tenía antecedentes de infarto de miocardio, y la mediana de NT-proBNP al ingreso fue 8.034 pmol/l. La variable principal de valoración, el número de días con vida tras el alta, fue de 685 con gestión guiada de NT-proBNP frente a 664 con control ($p = 0,49$). La mortalidad total fue del 26,5 frente al 33% ($p = 0,20$), respectivamente. No hubo diferencias entre los grupos en ninguno de los resultados secundarios. Entre los pacientes que mantuvieron las concentraciones de NT-proBNP dentro del objetivo preestablecido, el número de días con vida tras el alta fue 721 frente a 664 ($p < 0,01$) y la mortalidad fue del 10,9 frente al 33,3% ($p < 0,001$), respectivamente, para el grupo de manejo guiado por el NT-proBNP y el grupo control.

Conclusiones. En los pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca descompensada, la terapia guiada por NT-proBNP no mejoró el número de días con vida tras el alta ni la mortalidad total. Los pacientes que mantuvieron las concentraciones de NT-proBNP dentro del objetivo tuvieron mejores resultados. Este estudio revela que el tratamiento guiado por NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardiaca puede no ser mejor que el manejo habitual, aunque las concentraciones de NT-proBNP aportan información pronóstica importante.

INTERVENCIONISMO CARDIACO

Estudio PROTECT AF: evaluación aleatorizada del cierre percutáneo de la orejuela izquierda comparado con anticoagulación oral para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular

Presentado por David Holmes, Scottsdale, Estados Unidos.

Antecedentes. La anticoagulación oral es el tratamiento utilizado habitualmente para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular; sin embargo, este tratamiento tiene inconvenientes, como las complicaciones hemorrágicas y las contraindicaciones para su uso en determinados pacientes. El objetivo del ensayo PROTECT AF fue evaluar el papel del cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda comparado con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Métodos. Aleatorización de pacientes con fibrilación auricular no valvular mayores de 18 años de edad con puntuación mínima de 1 en el índice CHADS2 a cierre percutáneo de la orejuela izquierda seguido de suspensión de la warfarina en 45 días frente a anticoagulación oral mantenida, con una proporción 2:1. El criterio principal de valoración

para eficacia fue el compuesto por accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, muerte cardiovascular o embolia sistémica. El criterio primario de seguridad estaba compuesto por embolización del dispositivo o derrame pericárdico con necesidad de intervención y hemorragia intracraneal o gastrointestinal o hemorragia de cualquier tipo con necesidad de transfusión.

Resultados. En total, se aleatorizó a 707 pacientes, 463 a cierre de la orejuela izquierda con un dispositivo Watchman, frente a 244 dirigidos a un tratamiento mantenido con warfarina. Las características basales estaban bien repartidas entre los grupos. La media de edad fue 72 años; el 30% eran mujeres, y la media de la fracción de eyección era del 57%. Dos tercios de los pacientes tenían una puntuación de 1 o 2 en el índice CHADS2. En el grupo de dispositivos, se suspendió el tratamiento con warfarina a los 45 días en el 87% de los pacientes. La incidencia de la variable primaria de eficacia (muerte cardiovascular, ictus o embolia sistémica) fue de 3,4 acontecimientos/100 años-paciente en el grupo de dispositivos frente a 5 acontecimientos/100 años-paciente en el grupo control ($p < 0,05$ para no inferioridad). El total de ictus fue de 3,4 acontecimientos/100 años-paciente frente a 3,6/100 años-paciente ($p < 0,05$ para no inferioridad), respectivamente. Hubo 1 ictus hemorrágico en el grupo de dispositivos frente a 6 en el grupo warfarina ($p < 0,05$ para la superioridad). La variable primaria de seguridad fue de 8,7 acontecimientos/100 años-paciente en el grupo de dispositivos frente a 4,2/100 años-paciente en el grupo control ($p < 0,05$ para superioridad). La diferencia se debió principalmente a complicaciones (derrame pericárdico) en el momento del implante del dispositivo.

Conclusiones. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, el dispositivo Watchman de cierre de la orejuela izquierda se ha demostrado no inferior a la warfarina en cuanto a tasas de muerte cardiovascular, ictus o embolia sistémica. La tasa total de ictus (isquémicos o hemorrágicos) fue similar en ambos grupos, y hubo un número mucho menor de ictus hemorrágicos en el grupo de dispositivos. La tasa de complicaciones fue mayor en el grupo del dispositivo debido a la alta incidencia de derrame pericárdico.

Estudio NAPLES II (Novel Approaches for Preventing or Limiting EventS II). Impacto de una dosis de carga de atorvastatina antes del intervencionismo coronario

Presentado por C. Briguori, Nápoles, Italia.

Antecedentes. Las estatinas han mostrado una serie de efectos beneficiosos independientes de su

acción hipolipemiante. El estudio ARMYDA demostró que la atorvastatina administrada 7 días antes de una intervención coronaria percutánea (ICP) es efectiva para reducir la incidencia de infarto tras la intervención. El objetivo del ensayo NAPLES II fue evaluar el posible beneficio del tratamiento con una dosis de carga de atorvastatina en pacientes sin tratamiento previo con estatinas sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).

Métodos. Se asignó aleatoriamente a pacientes con enfermedad coronaria, en los que se había programado una ICP y sin tratamiento previo con estatinas, a recibir una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina en las 24 horas previas al ICP o no recibir estatina. Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina y 300 mg de clopidogrel en el día anterior al procedimiento, así como heparina intravenosa en el ICP. Al alta se recomendó tratamiento con aspirina (325 mg/día), clopidogrel (75 mg/día) y atorvastatina (20 mg/día). La variable principal de valoración fue la elevación de la fracción MB de la creatincinasa (CK-MB) o troponina I > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) a las 6 y las 12 h tras la ICP. Las variables secundarias de valoración incluyen muerte hospitalaria, infarto de miocardio o nueva revascularización coronaria.

Resultados. Se aleatorizó a 668 pacientes con una media de edad de 64 años; el 21% eran mujeres con fracción de eyección media del 56%; 338 correspondieron al grupo de 80 mg de atorvastatina antes de la ICP y 330, al grupo sin estatina. Un 88% de los pacientes estaban sintomáticos antes de la ICP, y el 62% tenía enfermedad multivascular. La tasa de complicaciones angiográficas fue baja (6%). La incidencia de infarto de miocardio tras la intervención (definido por el criterio enzimático descrito) fue significativamente inferior en el grupo de atorvastatina (el 9,5 frente al 15,8%; IC al 95%, 0,35-0,89; *odds ratio* [OR] = 0,56; $p = 0,01$). La incidencia de troponina I > 3 veces el LSN también fue significativamente menor en pacientes tratados con atorvastatina (el 26,6 frente al 39,1%; IC al 95%, 0,40-0,78; OR = 0,56; $p < 0,001$). El análisis de subgrupos indicó que el beneficio de la carga de atorvastatina fue más acusado en pacientes con elevadas concentraciones de proteína C reactiva. La incidencia de muerte, revascularización no planificada y trombosis del *stent* fue baja, sin diferencias significativas entre ambos brazos del estudio.

Conclusiones. Los resultados del estudio NAPLES II indican que una dosis de carga única de atorvastatina administrada en las 24 h previas a una ICP es efectiva en la reducción de infarto de miocardio tras la intervención. Queda por establecer si una dosis de carga única es superior a 7 días de tratamiento antes de la ICP (estrategia ARMYDA); sin embargo, los resultados del NAPLES

II indican que una dosis de carga única puede ser una estrategia razonable en pacientes sin tratamiento previo con estatina en los que se programa una ICP electiva.

Estudio EARLY ACS: eptifibatida en el síndrome coronario agudo. Comparación de administración temprana frente a tardía y provisional

Presentado por L.K. Newby, Durham, Estados Unidos.

Antecedentes. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa están indicados en pacientes con SCA que se someten a ICP. Se desconoce el momento óptimo de la iniciación de este tipo de terapia.

Métodos. Se comparó una estrategia de administración temprana y fija de eptifibatida con una administración retrasada y transitoria en 9.492 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST en quienes se había decidido indicar una estrategia invasiva. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir eptifibatida precozmente (2 bolos de 180 µg/kg de peso corporal cada uno, administrados con un intervalo de 10 min, e infusión estándar 12 h antes de la coronariografía) o una infusión similar de placebo, con uso provisional de eptifibatida después de la angiografía (eptifibatida tardía). El criterio principal de valoración de eficacia estaba compuesto por muerte, infarto de miocardio, isquemia recurrente que requiere revascularización urgente e incidencia de complicaciones tromboticas en la ICP (rescate trombotico) en las siguientes 96 h. Un importante criterio secundario de valoración estaba compuesto por muerte o infarto de miocardio en los primeros 30 días. Las principales variables de seguridad fueron la hemorragia y la necesidad de transfusión en las primeras 120 h después de la aleatorización.

Resultados. El criterio principal de valoración se produjo en el 9,3% de los pacientes del grupo de administración temprana de eptifibatida, frente al 10% del grupo de eptifibatida tardía (OR = 0,92; IC al 95%, 0,80-1,06; $p = 0,23$). A los 30 días, la tasa de muerte o infarto de miocardio fue del 11,2% en el grupo de eptifibatida precoz, en comparación con el 12,3% en el grupo de eptifibatida tardía (OR = 0,89; IC al 95%, 0,79-1,01; $p = 0,08$). Los pacientes del grupo eptifibatida temprana tuvieron tasas significativamente mayores de hemorragia y transfusión de concentrados de hemáties. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en las tasas de hemorragia grave o eventos adversos graves no hemorrágicos.

Conclusiones. En pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, el uso de eptifibatida 12 h

o más antes de la angiografía no fue superior a la utilización provisional de eptifibatida después de la angiografía. El uso temprano de eptifibatida se asoció con un mayor riesgo de hemorragias no mortales y con la necesidad de transfusiones.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo⁹.

Efectividad clínica de los *stents* coronarios en el «mundo real»

Presentado por P.S. Douglas, Durham, Estados Unidos.

Antecedentes. La efectividad comparativa de los *stents* liberadores de fármacos (SLF) frente a *stents* convencionales (SC) no está completamente establecida. El objetivo de este estudio fue comparar la evolución clínica de pacientes ancianos que recibieron SLF y la de los que recibieron SC.

Métodos. Se evaluó la evolución de 262.700 pacientes procedentes de 650 centros integrantes del National Cardiovascular Data Registry desde 2004 a 2006 con datos del registro de los procedimientos reclamados por la compañía Medicare para seguimiento. Los sucesos, incluidos muerte, infarto de miocardio (IM), revascularización, hemorragia mayor, ictus, muerte o IM, muerte o IM o revascularización, y muerte o IM o ictus se compararon mediante tasas estimadas de incidencia acumulada con estimadores de probabilidad inversa ponderados (IPW) y razón de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados. Se implantaron SLF en 217.675 pacientes y SC en 45.025. A los 30 meses, los pacientes con SLF tenían menores tasas no ajustadas de muerte (el 12,9 frente al 17,9%), IM (el 7,3 frente al 10%) y revascularización (el 23 frente al 24,5%), sin diferencias en ictus o hemorragias. Después de ajustar por distintos parámetros, los pacientes con SLF tenían menores tasas de muerte (el 13,5 frente al 16,5%; HR = 0,75; IC del 95%, 0,72-0,79; p < 0,001) e IM (el 7,5 frente al 8,9%; HR = 0,77; IC del 95%, 0,72-0,81; p < 0,001), con diferencias mínimas en cuanto a revascularización (el 23,5 frente al 23,4%; HR = 0,91; IC del 95%, 0,87-0,96), ictus (el 3,1 frente al 2,7%; HR = 0,97; IC del 95%, 0,88-1,07) o hemorragia (el 3,4 frente al 3,6%; HR = 0,91; IC del 95%, 0,84-1). El beneficio de supervivencia del SLF se observó en todos los subgrupos analizados y persistía los 30 meses de seguimiento.

Conclusiones. En este estudio de efectividad, el mayor realizado hasta la fecha con pacientes del «mundo real» (frente a los pacientes seleccionados que se incluyen en los ensayos clínicos), los pacientes tratados con SLF mostraron una evolución clínica

significativamente mejor que los que recibieron SC, sin aumento asociado de hemorragias ni ictus, durante los 30 meses de seguimiento y en todos los subgrupos preespecificados.

ARRITMIAS

Estudio ACTIVE A (efecto del clopidogrel combinado con aspirina en pacientes con fibrilación auricular)

Presentado por S.J. Connolly, Hamilton, Canadá.

Antecedentes. Los antagonistas de la vitamina K reducen el riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular, pero se consideran inadecuados para muchos pacientes, que suelen ser tratados con aspirina en su lugar. Se investigó sobre la hipótesis de que agregar clopidogrel a la aspirina podría reducir el riesgo de complicaciones vasculares en pacientes con fibrilación auricular.

Métodos. Se aleatorizó un total de 7.554 pacientes con fibrilación auricular y riesgo elevado de ictus en los que no se consideró apropiado el tratamiento con antagonistas de la vitamina K a recibir clopidogrel (75 mg) o placebo una vez al día, además de aspirina. La variable principal de resultado fue la combinación de ictus, infarto de miocardio, embolia periférica o muerte de causa cardiovascular.

Resultados. Con una mediana de 3,6 años de seguimiento, se produjeron complicaciones vasculares mayores en 832 pacientes del grupo clopidogrel (el 6,8% por año) frente a 924 pacientes en el grupo placebo (el 7,6% por año) (riesgo relativo [RR] con clopidogrel = 0,89; IC del 95%, 0,81-0,98; p = 0,01). La diferencia se debió principalmente a una reducción en la tasa de ictus con clopidogrel. Los ictus se observaron en 296 pacientes del grupo clopidogrel (el 2,4% por año) y en 408 pacientes del grupo placebo (el 3,3% por año) (RR = 0,72; IC del 95%, 0,62-0,83; p < 0,001). Se produjo infarto de miocardio en 90 pacientes del grupo clopidogrel (el 0,7% por año) y en 115 del grupo placebo (el 0,9% por año) (RR = 0,78; IC del 95%, 0,59-1,03; p = 0,08). Se produjeron hemorragias mayores en 251 pacientes del grupo clopidogrel (el 2% por año) y en 162 pacientes del grupo placebo (el 1,3% por año) (RR = 1,57; IC del 95%, 1,29-1,92; p < 0,001).

Conclusiones. En pacientes con fibrilación auricular en los que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no es adecuado, la adición de clopidogrel a la aspirina redujo el riesgo de eventos vasculares mayores, especialmente los accidentes cerebrovasculares, y aumentó el riesgo de hemorragias mayores.

CIRUGÍA CARDIACA

Estudio STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial): cirugía de revascularización coronaria aislada o con cirugía de reconstrucción ventricular

Presentado por R.H. Jones, Durham, Estados Unidos.

Antecedentes. La cirugía de reconstrucción o remodelado ventricular es un procedimiento específico destinado a reducir el volumen del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca causada por enfermedad coronaria. Se realizó un ensayo para averiguar si la reconstrucción quirúrgica ventricular añadida a la revascularización coronaria (CABG) podría disminuir la tasa de muerte u hospitalización por causa cardíaca, en comparación con CABG solo.

Métodos. Entre septiembre de 2002 y enero de 2006, un total de 1.000 pacientes con FEVI \leq 35%, enfermedad coronaria susceptible de CABG y disfunción predominante de la región anterior del ventrículo izquierdo abordable mediante cirugía de reconstrucción ventricular fueron asignados aleatoriamente a someterse a CABG aislada (499 pacientes) o CABG con cirugía de reconstrucción ventricular (501 pacientes). El criterio principal de valoración estaba compuesto por muerte de cualquier etiología y hospitalización por causa cardíaca. La mediana de seguimiento fue de 48 meses.

Resultados. La reconstrucción ventricular quirúrgica redujo el índice del volumen telesistólico en un 19%, en comparación con una reducción del 6% con CABG aislado. En ambos grupos, los síntomas cardíacos y la tolerancia al ejercicio mejoraron respecto de la situación basal en un grado similar. No se observó diferencia significativa en el criterio principal de valoración, que ocurrió en 292 pacientes (59%) sometidos solo a CABG aislado y en 289 (58%) sometidos a CABG combinada con cirugía de reconstrucción ventricular (tratamiento combinado, HR = 0,99; IC del 95%, 0,84-1,17; p = 0,90).

Conclusiones. La adición de la cirugía de reconstrucción ventricular a la revascularización quirúrgica convencional produjo una reducción del volumen ventricular izquierdo. Sin embargo, este

cambio anatómico no se asoció con una mejoría más acusada en los síntomas o la tolerancia al ejercicio ni con una reducción en la tasa de muerte o de hospitalización por causa cardíaca.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segovia J, Bermejo J y Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del American College of Cardiology (New Orleans, Estados Unidos, 24-27 de marzo de 2007). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:626-38.
2. Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas anuales de la American Heart Association 2007 (Orlando, Estados Unidos, 4-7 de noviembre de 2007). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:185-93.
3. Segovia J, Bermejo J, Alfonso A. Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en la 57.ª Sesión Científica Anual del American College of Cardiology (Chicago, Estados Unidos, 30 de marzo-2 de abril de 2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:726-37.
4. Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association (New Orleans, Estados Unidos, 8-12 de noviembre de 2008). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:178-87.
5. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360:1851-61.
6. Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. Effects of a polypill (Policap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Indian Polycap Study (TIPS).* *Lancet.* 2009;373:1341-51.
7. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-407.
8. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Weatherley BD, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet.* 2009;373:1429-39.
9. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:1705-17.
10. Jones RH, Velázquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med.* 2009;360:1705-17.