

# Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association 2007 (Orlando, EE.UU., 4-7 de noviembre de 2007)

Javier Bermejo<sup>a</sup>, Javier Segovia<sup>a</sup> y Fernando Alfonso<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Editor Asociado de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

<sup>b</sup>Editor Jefe de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2007 se seleccionaron algunos estudios clínicos para ser presentados en sesiones especiales. Estos estudios se eligieron por considerarse particularmente trascendentes y sus resultados fueron comunicados de forma oral. Los resúmenes de las comunicaciones han sido publicados en formato electrónico. Siguiendo una política editorial de los últimos años<sup>1-4</sup>, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ofrece a sus lectores un resumen de dichos estudios. A continuación se describen brevemente los objetivos, métodos y resultados de estos estudios, sobre la base de lo allí presentado. Puesto que los resultados de la mayor parte de estos estudios todavía no han sido publicados en forma de artículo original, la información que se ofrece en este artículo debe ser interpretada como preliminar.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

### Evaluación del prasugrel en comparación con clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo e intervencionismo coronario programado: el estudio TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel)

Presentado por Elliot M. Animan, Boston (Estados Unidos).

La doble antiagregación con aspirina y una tienopiridina constituye la terapia de elección para prevenir

las complicaciones tromboticas de los síndromes coronarios agudos y del intervencionismo coronario.

**Métodos:** Con objeto de comparar el prasugrel (una nueva tienopiridina) con el clopidogrel, se aleatorizó a 13.608 pacientes con síndrome coronario agudo y riesgo moderado-alto, programados para la realización de un procedimiento de intervencionismo coronario percutáneo (ICP), a recibir prasugrel (60 mg de dosis de carga y dosis de mantenimiento de 10 mg diarios) o clopidogrel (300 mg de dosis de carga y 75 mg diarios de mantenimiento) durante 6 a 15 meses. El objetivo primario de eficacia se estableció como muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal. El objetivo primario de seguridad fue el sangrado mayor.

**Resultados:** El objetivo primario de eficacia se observó en un 12,1% de los pacientes que recibieron clopidogrel y en un 9,9% de los pacientes que recibieron prasugrel (*hazard ratio* [HR] del prasugrel frente al clopidogrel = 0,81; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,73-0,90;  $p < 0,001$ ). También se observó una reducción significativa en el grupo de prasugrel en la incidencia de infarto agudo de miocardio (el 9,7% en el grupo clopidogrel frente al 7,4% en el grupo prasugrel;  $p < 0,001$ ), revascularización urgente del vaso diana (el 3,7 frente al 2,5%;  $p < 0,001$ ) y trombosis del *stent* (el 2,4 frente al 1,1%;  $p < 0,001$ ). Se observó sangrado mayor en un 2,4% de los pacientes que recibieron prasugrel y en un 1,8% de los pacientes que recibieron clopidogrel (HR = 1,32; IC del 95%, 1,03-1,68%;  $p = 0,03$ ). La incidencia de sangrado con riesgo de muerte también fue mayor en el grupo con prasugrel (el 1,4 frente al 0,9%;  $p = 0,01$ ), que incluyó el sangrado no fatal (el 1,1 y el 0,9%;  $p = 0,23$ ) y el sangrado fatal (el 0,4 frente al 0,1%;  $p = 0,002$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con síndromes coronarios agudos e intervencionismo percutáneo programado, la terapia con prasugrel se asoció a una reducción significativa de la incidencia de eventos isquémicos, incluida la trombosis del *stent*, pero con un aumento del

Correspondencia: Revista Española de Cardiología.  
Sociedad Española de Cardiología.  
Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid, España.  
Correo electrónico: rec@revespcardiol.org

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

riesgo de sangrado mayor, sangrado fatal inclusive. La mortalidad total no fue distinta entre los dos grupos.

Este estudio ha sido ya publicado en forma de artículo en texto completo<sup>5</sup>.

### **Efectos del torcetrapib en pacientes con alto riesgo para eventos coronarios. Estudio ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events)**

Presentado por Philip J. Barter, Camperdown, NSW (Australia).

La inhibición de la proteína transportadora del éster de colesterol (CETP) se ha asociado a un efecto beneficioso en las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas. Este estudio fue diseñado para investigar si el torcetrapib, un potente inhibidor de la CETP, puede reducir la tasa de eventos cardiovasculares mayores. El estudio fue interrumpido prematuramente por un riesgo aumentado de muerte y de eventos cardiovasculares en pacientes que recibieron el fármaco.

**Métodos:** Se incluyó a 15.607 pacientes con alto riesgo cardiovascular en un diseño aleatorizado y a doble ciego. Los pacientes recibieron bien torcetrapib asociado a atorvastatina o atorvastatina aislada. El objetivo primario fue el tiempo hasta un evento cardiovascular mayor, definido como muerte causada por enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus u hospitalización por angina inestable.

**Resultados:** Con respecto a los valores basales, se observó un aumento del 72,1% en el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y un descenso del 24,9% en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) a los 12 meses en el grupo tratado con torcetrapib ( $p < 0,001$  para ambas comparaciones), asociado a un aumento de 5,4 mmHg en la presión arterial sistólica, un descenso del potasio en suero y un aumento de las cifras de sodio, bicarbonato y aldosterona ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones). Además, se observó un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares (HR = 1,25; IC del 95%, 1,14-2,19;  $p = 0,006$ ). Un análisis post-hoc demostró un aumento del riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco en los que el descenso observado de las cifras de potasio o el aumento de las cifras de bicarbonato fue superior a la mediana del grupo total.

**Conclusiones:** El tratamiento con torcetrapib produce un aumento del riesgo de mortalidad y morbilidad por un mecanismo desconocido. Si bien se pudo demostrar el efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos, parece que hay importantes efectos secundarios asociados a la utilización del fármaco.

Este estudio ha sido ya publicado en forma de artículo en texto completo<sup>6</sup>.

### **Eptifibatida frente a abciximab en angioplastia primaria por infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Estudio EVA-AMI (Eptifibatide Versus Abciximab in Primary PCI for Acute ST elevation Myocardial Infarction)**

Presentado por Uwe Sèller, París (Francia).

En procedimientos de angioplastia primaria durante un infarto agudo de miocardio (IAM), la utilización de *stents* intracoronarios no mejora la reperfusión precoz, pero sí disminuye la incidencia de reintervenciones. Por el contrario, el tratamiento coadyuvante con inhibidores de la GP IIb/IIIa mejora la reperfusión post-IAM, la función ventricular izquierda y el pronóstico clínico. No existe ningún estudio controlado por placebo que haya estudiado la utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa de molécula pequeña como eptifibatida o tirofiban en este contexto. En el estudio ESPRIT, la eptifibatida, un inhibidor sintético de la GP IIb/IIIa, redujo la tasa de complicaciones trombóticas en pacientes con implantación programada de un *stent* intracoronario. Eptifibatida es más barata que abciximab y tiene la ventaja de una unión reversible al receptor. Por lo tanto, parece adecuado comparar la seguridad y la eficacia de estos dos fármacos en el contexto de la angioplastia primaria con *stent*.

**Objetivos:** Evaluar la utilización de abciximab con eptifibatida en pacientes sometidos a ICP por IAM.

**Métodos:** Los pacientes que iban a ser sometidos a ICP en fase aguda de un IAM con elevación del ST fueron aleatorizados a recibir eptifibatida (doble bolo, seguido por una infusión de 24 h,  $n = 226$ ) o abciximab (bolo seguido de infusión de 12 h;  $n = 201$ ). Se realizaron electrocardiogramas a la inclusión y 1 h tras el procedimiento para evaluar la resolución de la elevación del segmento ST.

**Resultados:** La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento farmacológico fue de 230 min y el tiempo desde el inicio del estudio al ICP fue de 30 min. El infarto fue de localización anterior en el 44% de los pacientes. No se observaron diferencias entre los grupos tratados en la proporción de pacientes con flujo TIMI-III tras el procedimiento (el 82,4 frente al 84,3% en el grupo de eptifibatida y el de abciximab, respectivamente; diferencias sin significación estadística). Se dispuso de datos de la resolución del segmento ST 1 h tras el procedimiento en aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio. La resolución completa del ST ( $> 70\%$  de descenso) se observó en un 63,1% en el grupo de eptifibatida y en un 59,6% en el grupo abciximab, concordante con el criterio de no inferioridad. Entre los eventos hospitalarios, no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad (el 3,5% en cada grupo), re-IAM (el 0 frente al 1,5%), insuficiencia cardíaca (el 6,4 frente al 8,5%) o

revascularización del grupo tratado (el 2,7 frente al 4%) de eptifibatida frente a abciximab, respectivamente. Se observó sangrado mayor en un 1,8% del grupo de eptifibatida y en 0 en el grupo abciximab (sin significación estadística). Tampoco se observaron diferencias en la incidencia de sangrado mayor.

**Conclusiones:** Entre los pacientes que van a ser sometidos a ICP por IAM con elevación del ST, la inhibición de la GP IIb/IIIa con eptifibatida no es inferior al tratamiento con abciximab con respecto al objetivo primario de resolución completa del ST 1 h tras el procedimiento.

### **Estudio aleatorizado y controlado de metoprolol frente a placebo en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. El estudio POISE (Perioperative Ischemic Evaluation Trial)**

Presentado por P.J. Devereaux, Hamilton (Canadá).

El objetivo de este estudio fue evaluar en comparación con placebo el efecto del tratamiento con metoprolol en los eventos cardiovasculares mayores en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca.

**Métodos:** Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con metoprolol (n = 4.174) o placebo (n = 4.177). Se administró una dosis del fármaco (100 mg de metoprolol de liberación retardada o placebo) 2-4 h antes de la cirugía y nuevamente 0-6 h después de ésta. Posteriormente se administraron 200 mg de metoprolol o placebo durante los siguientes 30 días.

**Resultados:** A la entrada en el estudio, el 43% de los pacientes tenían enfermedad coronaria; el 41%, enfermedad vascular periférica, y un 15%, un ictus previo. El tipo de cirugía realizada fue vascular en el 42% de los pacientes, intraperitoneal en un 22%, ortopédica en el 21% y otros tipos en el 15%. El objetivo primario de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o parada cardíaca se redujo en el grupo de metoprolol en comparación con el de placebo (el 5,8 frente al 6,9%; HR = 0,83; IC del 95%, 0,70-0,99; p = 0,04), debido a una reducción en la incidencia de infarto de miocardio no fatal (el 3,6 frente al 5,1%; HR = 0,70; p = 0,0007). Además, se observaron reducciones con el metoprolol en la tasa de revascularización (el 0,3 frente al 0,6%; p = 0,01) y fibrilación auricular (el 2,2 frente al 2,9%; p = 0,04). Sin embargo, la mortalidad total fue mayor en el grupo de metoprolol (el 3,1 frente al 2,3%; HR = 1,33; p = 0,03), así como de ictus (el 1 frente al 0,5%; HR = 2,17; p = 0,005). El grupo de metoprolol también sufrió con mayor frecuencia hipotensión sintomática (el 15 frente al 9,7%; p < 0,0001) y bradicardia significativa (el 6,6 frente al 2,4%; p < 0,00001).

**Conclusiones:** En pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, el tratamiento con el agente bloqueador beta

metoprolol se asoció a una reducción en el objetivo primario de mortalidad cardíaca, infarto de miocardio o ictus a los 30 días en comparación con el placebo, pero la mortalidad total fue mayor en el grupo de metoprolol.

### **Administración breve de eptifibatida tras intervencionismo coronario percutáneo con resultado satisfactorio. Estudio BRIEF-PCI (Brief Infusion of Eptifibatide Following Successful Percutaneous Coronary Intervention)**

Presentado por Anthony Fung, Vancouver (Canadá).

El régimen de tratamiento con eptifibatida recomendado durante un ICP es la utilización de un doble bolo seguido de una infusión de 18 h. El objetivo de este estudio fue comparar una infusión breve de eptifibatida con la infusión estándar de 18 h en pacientes que han sido sometidos con éxito a un procedimiento de ICP en el que se ha utilizado el fármaco durante el procedimiento.

**Métodos:** Tras un procedimiento de ICP no emergente, los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento estándar de 18 h de infusión (n = 312) o una infusión breve en menos de 2 h (n = 312). Se midieron los biomarcadores en situación basal y 8 y 24 h tras la inclusión en un laboratorio centralizado.

**Resultados:** El diagnóstico principal fue de angina estable en un 49% de los pacientes, síndrome coronario agudo en un 37% e IAM con elevación del ST en las últimas 48 h en un 15% de los pacientes. Aproximadamente dos tercios de los pacientes recibieron una dosis de carga de clopidogrel. La mitad de los pacientes del estudio tenían enfermedad coronaria multivaso y las lesiones predominantes fueron de tipos B2 o C (63%). Se utilizaron dos o más *stents* en un 41% de los casos. El objetivo primario de daño miocárdico isquémico periprocedimiento se observó en un 30,1% de los pacientes con tratamiento breve, frente a un 28,3% del grupo con tratamiento estándar de 18 h (p = 0,012 para la hipótesis de no inferioridad). La incidencia de IAM a los 30 días fue similar en los dos grupos (el 4,8% en el grupo de tratamiento breve frente al 4,5% en el grupo estándar; diferencias sin significación estadística), y también lo fue la necesidad de revascularización urgente del vaso tratado (el 0,6% en cada grupo). No falleció ningún paciente en ninguno de los dos grupos. La incidencia general de eventos adversos mayores fue del 4,8% en el grupo de tratamiento breve y el 4,5% en el grupo estándar (no significativo). El sangrado mayor ocurrió con menos frecuencia en el grupo de tratamiento breve (el 1 frente al 4,2%; p = 0,002). No se observaron diferencias en la incidencia de sangrado menor.

**Conclusiones:** En pacientes sometidos a PCI no emergente en los que se utiliza eptifibatida durante el

procedimiento, la utilización de una infusión abreviada de 2 h de eptifibatida no es inferior, en cuanto a daño miocárdico periprocedimiento, al tratamiento estándar de infusión de 18 h del fármaco.

### **Análisis de calidad de vida y costes del estudio OAT (Occluded Artery Trial)**

Presentado por Daniel B. Mark, Toronto (Canadá).

El estudio OAT comparó el resultado de un ICP con *stent* con el tratamiento médico aislado en pacientes tras un infarto agudo de miocardio (hasta 28 días después) con una arteria coronaria ocluida y alto riesgo (fracción de eyección < 50% y/u oclusión proximal de una arteria coronaria mayor)<sup>7</sup>. La comparación del objetivo primario (muerte, infarto de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardiaca en clase IV) no mostró ninguna evidencia de beneficio con el ICP. La calidad de vida (QOL) y los costes fueron objetivos secundarios del estudio OAT.

**Métodos:** La batería de tests de calidad de vida del estudio OAT incluyó el índice de estado de actividad de Duke (DASI), funcionalidad y roles sociales y emocionales del Formulario Breve-36, y sintomatología cardiaca de las escalas para angina y disnea de Rose. Este subestudio de QOL incluyó a 951 pacientes (el 48% del total incluido entre 2000 y 2004). Los datos se recogieron a la inclusión (mediana de 6 días tras el IAM) y 4, 12 y 24 meses tras la aleatorización, con un 95% de los formularios completados. Se calcularon los costes en todos los pacientes incluidos en Estados Unidos en función de los datos de facturación.

**Resultados:** La muestra de QOL del estudio OAT fue representativa de la totalidad del estudio (mediana de edad, 59 años; el 83% de raza caucásica y el 78% varones). Durante los primeros 2 años de seguimiento, la actividad relacionada con la cardiopatía reflejada por el DASI estaba preservada en el grupo tratado con ICP, mientras que bajó discretamente en el grupo con tratamiento médico. La máxima diferencia en el DASI se observó a los 4 meses de inclusión en el estudio (4 puntos DASI) y no fue clínicamente significativa después. Por el contrario, no se observó beneficio alguno del ICP sobre el bienestar psicológico medido por el Inventario de Salud Mental SF-36. A los 4 meses del IAM, las tasas de angina de Rose fueron mayores en el grupo con tratamiento médico que en el grupo con ICP (el 16,5 frente al 10,3%;  $p = 0,049$ ), pero las diferencias fueron inferiores y no significativas a los 12 y a los 24 meses. En los 469 pacientes incluidos en Estados Unidos, los costes médicos fueron 9.000 dólares más en el grupo con ICP que en el grupo con tratamiento médico ( $p < 0,0001$ ). Los costes de seguimiento médico en las dos ramas fueron similares. Los costes para producir 1 año extra ajustado por calidad de vida (QUALY) con el PCI superaron los 100.000 dólares.

**Conclusiones:** En el estudio OAT, el ICP con *stent* se asoció a una discreta mejoría transitoria en la tasa de angina y actividad a los 4 meses, pero no después. El ICP, en la forma que se utilizó en el estudio OAT, no es un tratamiento coste-efectivo para mejorar el bienestar cardiovascular en estos pacientes.

### **Estudio aleatorizado de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) frente al tratamiento estándar en pacientes con enfermedad coronaria e hipertensión arterial. El estudio HIJ-Create (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease)**

Presentado por Hiroshi Kasanuki, Tokio (Japón).

El objetivo del estudio fue evaluar el tratamiento con candesartán comparado con el tratamiento estándar sin un ARA-II en pacientes con enfermedad coronaria demostrada por angiografía e hipertensión.

**Métodos:** Los pacientes fueron aleatorizados de forma abierta a recibir candesartán sin un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) ( $n = 1.024$ ) o tratamiento estándar sin un ARA-II ( $n = 102$ ). La presión arterial diana se estableció en cifras < 130/85 mmHg.

**Resultados:** La mayor parte de los pacientes tenían enfermedad coronaria crónica (65%) y un 35% fue incluido tras un síndrome coronario agudo. Aproximadamente un tercio de los pacientes tenía un infarto previo. No se observaron diferencias en el objetivo primario de eventos cardiovasculares mayores entre los grupos (el 25,8 frente al 28,1%;  $RR = 0,89$ ; IC del 95%, 0,76-1,06;  $p = 0,19$ ). No se observaron diferencias en la tasa de ninguno de los eventos que constituyen los eventos cardiovasculares mayores, pero la tasa de muerte cardiovascular o infarto de miocardio en el grupo que recibió tratamiento estándar fue menor que en los demás eventos, que fueron más frecuentes en el grupo que recibió candesartán. No se observaron diferencias entre los grupos en la tasa de revascularización (el 25 frente al 26,4% de los grupos con candesartán y en tratamiento estándar respectivamente;  $p = 0,41$ ). La incidencia de diabetes mellitus de nueva aparición se redujo en el grupo de candesartán (el 1,1 frente al 2,9%;  $p = 0,027$ ). La tasas de efectos adversos relacionados con el fármaco fueron menores en el grupo de candesartán ( $p = 0,027$ ), así como la necesidad de interrumpir el tratamiento ( $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con enfermedad coronaria e hipertensión, el tratamiento con candesartán no se asoció a una disminución en eventos cardiovasculares mayores tras una mediana de seguimiento de 4,2 años, en comparación con el tratamiento estándar sin un ARA-II.

### **Evaluación prospectiva del efecto de rifalazil en pacientes con síntomas vasculares de claudicación intermitente y otros eventos en pacientes seropositivos para *Chlamydia*. El estudio PROVIDENCE-1 (Prospective Evaluation of Rifalazil Effect on Vascular Symptoms of Intermittent Claudication and Other Endpoints in *Chlamydia* Seropositive Patients)**

Presentado por Michael R. Jaff, Massachusetts (Estados Unidos).

El objetivo de este estudio fue evaluar el tratamiento con el antibiótico rifalazil comparado con placebo en pacientes con claudicación intermitente (CI) que son altamente seropositivos para *Chlamydia pneumoniae*.

**Métodos:** Se aleatorizó a 153 pacientes a recibir rifalazil (25 mg) y a 144 que recibieron placebo, administrados en forma de una dosis semanal durante 8 semanas. Los pacientes fueron sometidos a una prueba de esfuerzo en situación basal y 2, 3, 6 y 12 meses tras la inclusión.

**Resultados:** El índice tobillo-brazo en el momento de la inclusión fue de 0,63 y en un 42% de los pacientes los títulos de serología para *Chlamydia* fueron  $\geq 1:512$ . Aproximadamente un 25% de los pacientes eran diabéticos. No se observaron diferencias entre los grupos en el objetivo primario de cambio en el tiempo máximo de deambulación a los 6 meses (un 20% de mejoría en el grupo rifalazil frente al 16% en el grupo placebo; diferencias no significativas). Tampoco se observaron diferencias en los tests de calidad de vida a los 6 meses, que incluyeron el cuestionario de limitación a la deambulación (media de 35,7 frente a 39,2 en los grupos de rifalazil y placebo, respectivamente; diferencias no significativas) ni en el cuestionario SF-36 de actividad física (51,5 frente a 51,9, respectivamente; diferencias no significativas). Tampoco hubo diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares graves. Se contabilizó 1 muerte en el grupo de rifalazil y 1 en el grupo placebo.

### **TÉCNICAS DE IMAGEN**

#### **Mejoría en la isquemia miocárdica durante el estrés: diferencias entre el intervencionismo coronario percutáneo y el tratamiento médico óptimo aislado; subestudio isotópico del estudio COURAGE (Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation Trial)**

Presentado por Leslee J. Shaw, Atlanta (Estados Unidos).

En el estudio COURAGE<sup>8</sup> no se observaron diferencias en los objetivos clínicos en los grupos que recibieron ICP o tratamiento médico óptimo (TMO). Sin embargo, el valor de la gammagrafía de perfusión miocárdica

SPECT para identificar al subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria estable e isquemia inducible no ha sido estudiado; tampoco los cambios en la carga isquémica que se obtienen con el tratamiento.

**Métodos:** De los 2.287 pacientes del estudio COURAGE, 313 fueron sometidos a estudios de SPECT en reposo y esfuerzo en el momento de la inclusión y a los 6-18 meses tras la aleatorización. Los estudios de SPECT fueron analizados a ciegas por un laboratorio centralizado que cuantificó la isquemia total diferencial entre el estrés y el reposo. Se consideró significativa una reducción del 5% en el miocardio isquémico. Se estimó un modelo lineal generalizado ajustando por la isquemia basal.

**Resultados:** A la inclusión, los grupos de pacientes eran comparables en su clase funcional para angina (el 74% de los pacientes en cada grupo en clases I-II de la Sociedad Cardiovascular Canadiense), isquemia en el estudio SPECT (el 8,2 y el 8,6% del miocardio total en el grupo de ICP + tratamiento médico frente al tratamiento médico aislado) y enfermedad coronaria multivaso demostrada en la angiografía (el 75% de cada grupo). Tras el tratamiento, la reducción en el porcentaje de miocardio isquémico fue mayor en el grupo de ICP + tratamiento médico que en el grupo con tratamiento médico aislado ( $p < 0,0001$ ); un 33% de los pacientes sometidos a ICP mostraron una reducción significativa de la isquemia en el estudio SPECT, frente a un 19% de los pacientes que recibieron tratamiento médico aislado ( $p = 0,0004$ ). Los pacientes que tenían tasa de isquemia de alto riesgo antes del tratamiento ( $\geq 10\%$  del miocardio) y recibieron ICP mostraron una reducción significativa de la isquemia en comparación con el grupo de tratamiento médico aislado (el 78 frente al 52%;  $p = 0,007$ ).

**Conclusiones:** En este grupo seleccionado de pacientes del estudio COURAGE, la combinación de ICP y tratamiento médico resultó en una mayor reducción de la isquemia en comparación con el tratamiento médico aislado. Además, el mayor beneficio de reducción del área isquémica con la adición del ICP se observó en los pacientes con mayor isquemia basal. Estos datos respaldan la utilización de la gammagrafía de perfusión-SPECT para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del ICP.

#### **Evaluación de las arterias coronarias utilizando tomografía computarizada con 64 detectores. Resultados de un estudio multicéntrico internacional para analizar la precisión diagnóstica de la técnica en comparación con angiografía. Estudio CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64 multidetector Computed Tomography Angiography)**

Presentado por Julie M. Miller, Baltimore (Estados Unidos).

La tomografía computarizada con multidetector (MDCTA) se ha propuesto como una alternativa no

invasiva a la angiografía para determinar la presencia de lesiones obstructivas en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Sin embargo, estudios monocéntricos previos han encontrado cifras muy variables de precisión diagnóstica y no han comparado la técnica con la angiografía coronaria convencional (AC) para predecir la probabilidad de revascularización.

**Métodos:** El estudio CORE-64 es el primer estudio prospectivo multicéntrico dirigido a comparar la MDCTA con la AC. Participaron 9 centros que incluyeron a 316 pacientes con *scores* de calcio  $\leq 600$ , que habían sido remitidos para la realización de una AC por indicación clínica. De este grupo, estuvieron disponibles para análisis por laboratorios centralizados independientes 291 estudios consecutivos de MDCTA seguido de AC. Cada laboratorio central contaba con dos investigadores independientes cegados a todos los datos clínicos y a la otra modalidad de imagen. Todos los segmentos sin *stent* intracoronario con un diámetro  $> 1,5$  mm fueron analizados. Las estenosis se evaluaron tanto visual como cuantitativamente, y se consideraron significativas las lesiones superiores al 50% medidas por angiografía convencional cuantitativa.

**Resultados:** De los 291 pacientes (el 26% mujeres), la mediana de edad fue 59 años, la del índice de masa corporal, 27 y la del *score* de calcio, 80. La prevalencia de enfermedad coronaria significativa fue del 56%. El análisis cuantitativo de la estenosis coronaria por MDCTA, en comparación con la AC, mostró áreas bajo la curva ROC de 0,92 y 0,91 para unos cortes de severidad de estenosis del 50 y el 70%, respectivamente. El análisis visual de las imágenes de MDCTA comparado con la angiografía cuantitativa mostró una especificidad del 91% (intervalo, 86%-96%) y una sensibilidad del 83% (78%-89%), con un valor predictivo positivo del 92% (86%-96%) y negativo del 81% (74%-87%). En el análisis por paciente, no se encontraron diferencias entre considerar que los segmentos no evaluables por MDCTA tenían enfermedad coronaria y excluirlos del análisis. Además, el análisis cuantitativo del MDCTA mostró una capacidad similar a la de la AC para predecir revascularización ulterior, con un área bajo la curva ROC de 0,80 frente al 0,79 de la angiografía cuantitativa convencional.

**Conclusiones:** En pacientes con sospecha de enfermedad coronaria y un *score* de calcio  $\leq 600$ , la MDCTA con 64 detectores puede utilizarse para analizar la presencia de enfermedad coronaria significativa y la potencial necesidad de revascularización posterior. La capacidad diagnóstica de la MDCTA cuantitativa fue superior al análisis visual (área bajo la curva = 0,92), por lo que se recomienda la utilización de ambos métodos.

## INSUFICIENCIA CARDIACA

### Rosuvastatina en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico. Estudio CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure)

Presentado por Ake Hjalmarson, Breda (Países Bajos).

Puesto que los ensayos clínicos controlados por placebo excluyeron a los pacientes con insuficiencia cardiaca, no se ha estudiado nunca los potenciales riesgo o beneficio de las estatinas en pacientes con insuficiencia cardiaca. El objetivo del estudio CORONA fue evaluar el tratamiento con rosuvastatina en comparación con placebo en pacientes de edad avanzada e insuficiencia cardiaca sistólica. El objetivo primario fue determinar si la rosuvastatina (10 mg diarios) reduce el número de pacientes que sufren un evento combinado de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal (tiempo hasta el primer evento). El objetivo secundario principal fue la mortalidad de cualquier causa.

**Métodos:** Se incluyó a pacientes de edad  $\geq 60$  años con insuficiencia cardiaca sistólica crónica de origen isquémico y una fracción de eyección  $\leq 40\%$  (en clases funcionales III o IV de la NYHA) o  $\leq 35\%$  (en clase funcional II o superior). Se excluyó a los pacientes que ya estuviesen tomando fármacos hipolipemiantes. El estudio se diseñó dirigido por eventos hasta completar un total de 1.422 pacientes que sufriesen un evento primario.

**Resultados:** Tras una fase de entrada con placebo de 2 a 4 semanas, los pacientes fueron aleatorizados a doble ciego a recibir rosuvastatina ( $n = 2.514$ ) o placebo ( $n = 2.497$ ). La fracción de eyección a la inclusión fue del 31%. El 62% de los pacientes estaba en clase funcional III, el 60% de los pacientes tenía infarto previo y un 73%, angina previa. El 30% de los pacientes había sufrido diabetes mellitus. El tratamiento con rosuvastatina se asoció a un descenso de las cifras de cLDL de 137 a 76 mg/dl a los 3 meses, pero no se observó efecto alguno en el grupo placebo. De forma paralela, se redujeron las cifras de proteína C reactiva en el grupo con rosuvastatina de 3,1 a 2,1 mg/dl a los 3 meses, mientras que se elevaron en el grupo placebo (de 3 a 3,3 mg/dl a los 3 meses;  $p < 0,001$  entre grupos). La tasa del objetivo primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no fue distinta entre los dos grupos (11,4 para la rosuvastatina frente a 12,3 cada 100 pacientes/año de seguimiento; HR = 0,92; IC del 95%, 0,83-1,02;  $p = 0,12$ ). Tampoco se observaron diferencias entre los grupos para el objetivo secundario de mortalidad de cualquier causa (HR = 0,95; IC del 95%, 0,86-1,05;  $p = 0,31$ ) o cualquier evento coronario (HR = 0,92; IC del 95%, 0,82-1,04;

$p = 0,18$ ). Las hospitalizaciones por causa cardiovascular ocurrieron con menor frecuencia en el grupo de rosuvastatina que en el grupo placebo (HR = 0,92; IC del 95%, 0,85-0,99;  $p = 0,004$  para el primer evento y  $p < 0,001$  para múltiples eventos). No se observaron diferencias en el cambio de clase funcional de la NYHA entre los grupos. Tampoco se observaron diferencias en la tasa de efectos secundarios.

**Conclusiones:** En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, el tratamiento hipolipemiente con rosuvastatina no se asocia a una reducción en la tasa de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio o ictus con una mediana de seguimiento de 32,8 meses, en comparación con el placebo.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo<sup>9</sup>.

### Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). El estudio AF-CHF

Presentado por Denis Roy, Montreal (Canadá).

**Objetivo:** Determinar si restaurar y mantener el ritmo sinusal en comparación con la estrategia de control de la frecuencia reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes con ICC y fibrilación auricular.

**Métodos:** Los pacientes fueron aleatorizados a control del ritmo ( $n = 682$ ) o control de la frecuencia ( $n = 694$ ). El control del ritmo se llevó a cabo mediante cardioversión eléctrica combinada con tratamiento antiarrítmico, incluyendo la amiodarona como primera línea de tratamiento, seguida, en caso necesario, de dofetilida y sotalol y recurriendo a técnicas no farmacológicas en los pacientes resistentes. La estrategia de control de la frecuencia incluyó la utilización de bloqueadores beta, digoxina o ablación de bloqueo del nódulo auriculoventricular e implantación de marcapasos en los casos que fuese necesario. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico óptimo para insuficiencia cardíaca y anticoagulación.

**Resultados:** A la inclusión, el 31% de los pacientes estaba en clase funcional III o IV de la NYHA. La fracción de eyección media fue del 27% y la fibrilación auricular fue paroxística en un 31% de los pacientes y persistente en el 69%. Siguiendo el diseño del estudio, un 82% de los pacientes recibieron amiodarona; el 1,8%, sotalol y el 0,4%, dofetilida en el grupo de control del ritmo. En el grupo de control de frecuencia, un 88% recibió bloqueadores beta y un 75% recibió digoxina. Se observó cruce del grupo de control del ritmo a control de la frecuencia en un 21% y de control de la frecuencia a control del ritmo en un 10%. No se observaron diferencias en el objetivo primario de muerte cardiovascular entre los grupos (el 26,7% del grupo control de ritmo frente al 25,2% del grupo de control de frecuencia; HR = 1,06; IC del 95%, 0,86-1,30;  $p = 0,59$ ). Tampoco se observaron di-

ferencias en la mortalidad total (el 31,8 frente al 32,9% para los grupos de control del ritmo y de control de la frecuencia, respectivamente;  $p = 0,73$ ), ictus (el 2,6 frente al 3,6%;  $p = 0,32$ ), empeoramiento de la ICC (el 27,6 frente al 30,8%;  $p = 0,17$ ) o el objetivo compuesto de muerte cardiovascular, ictus o empeoramiento de la ICC (el 42,7 frente al 45,8%;  $p = 0,20$ ). En un 39% del grupo de control del ritmo se llevó a cabo una cardioversión eléctrica, en comparación con el 8% del grupo de control de la frecuencia ( $p = 0,0001$ ). Las bradiarritmias fueron más frecuentes en el grupo de control del ritmo (el 8,5 frente al 4,9%;  $p = 0,0007$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, la utilización del control del ritmo no se asoció a diferencias en la mortalidad cardiovascular en comparación con la estrategia de control de la frecuencia, después de un seguimiento medio de 3 años.

### Fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca candidatos a un dispositivo de resincronización cardíaca. Resultado a 1 año del estudio MASCOT (Management of Atrial Fibrillation Suppression in AF-HF Comorbidity Therapy)

Presentado por Luigi Padeletti, Florencia (Italia).

La fibrilación auricular (FA) se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos con bloqueo de rama izquierda (BRI). Los pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica en clase funcional III o IV y un QRS ancho son candidatos a terapia de resincronización cardíaca (TRC) y pueden beneficiarse del tratamiento de estimulación destinado a prevenir el desarrollo de FA.

**Métodos:** El estudio MASCOT incluyó a pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA, una FE  $\leq 35\%$  y un QRS  $\geq 130$  ms en ritmo sinusal. Se implantó un dispositivo de TRC y después fueron aleatorizados a recibir ( $n = 197$ ) o no ( $n = 197$ ) un algoritmo de estimulación auricular (*atrial overdrive pacing*, AOP) antes de ser dados de alta del hospital.

**Resultados:** La FE media fue del 25%, y un 86% de los pacientes estaba en la clase funcional III de la NYHA. La duración QRS promedio fue de 163 ms. Había historia positiva de FA en el 19% de la cohorte y un 50% de los pacientes tenía cardiopatía isquémica crónica. Conforme a la asignación de terapia, la estimulación auricular fue más frecuente en el grupo con AOP (80 frente a 30;  $p < 0,0001$ ). No se observaron diferencias en las tasas de estimulación ventricular (el 95% en cada grupo), pero la frecuencia cardíaca fue más alta en el grupo de AOP (72 frente a 67 lpm;  $p = 0,05$ ). Las medias de severidad de la insuficiencia car-

diaca mejoraron a 1 año en ambos grupos, sin diferencias entre ellos en mejoría en un grado en la CF de la NYHA (el 67% con AOP frente al 70% sin AOP), FE (medias del 33,1 frente al 32,7%, respectivamente) y diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (57 frente a 53 mm, respectivamente). No se observaron diferencias en el objetivo primario de FA permanente entre ambos grupos (7 pacientes en el grupo de AOP y 6 pacientes en el grupo sin estimulación auricular). La mortalidad a 1 año fue del 7,6% en el grupo de AOP y del 11,7% en el grupo sin AOP.

**Conclusiones:** En los pacientes con insuficiencia cardiaca a los que se implanta un dispositivo de TRC, la estimulación auricular activa no se asocia a una diferencia en la tasa de FA persistente a 1 año con respecto a la programación convencional.

### **Terapia de resincronización cardiaca en pacientes con un QRS estrecho. Estudio RethinQ (Resynchronization Therapy in Patients with Narrow QRS)**

Presentado por John F. Beshai, Chicago (Estados Unidos).

Las indicaciones de TRC incluyen a los pacientes con una duración de QRS > 120 ms, una FE  $\leq$  35% y clase funcional III o IV de la NYHA. Sin embargo, algunos pacientes con QRS estrecho tienen evidencia de asincronía mecánica y también pueden beneficiarse de TRC.

**Métodos:** Se incluyó a 172 pacientes que tuvieron una indicación estándar para un desfibrilador automático implantable. Los pacientes recibieron el dispositivo de TRC y fueron asignados de forma aleatoria a recibir TRC (grupo tratamiento) o no (grupo control) durante 6 meses. El objetivo primario fue la proporción de pacientes cuyo su consumo máximo de oxígeno aumentase en al menos 1 ml/kg/min a los 6 meses.

**Resultados:** A los 6 meses, el grupo de TRC y el grupo control no mostraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo primario (el 46 y el 41%, respectivamente). En un grupo de comparación preespecificado de pacientes con un QRS  $\geq$  120 ms, el máximo consumo de oxígeno aumentó en el grupo con TRC ( $p = 0,02$ ), pero no se modificó en el grupo de pacientes con un QRS < 120 ms ( $p = 0,45$ ). Se observaron 24 eventos de insuficiencia cardiaca que requirieron la utilización de medicación intravenosa en 14 pacientes en el grupo de TRC (16,1%) y 41 eventos en 19 pacientes en el grupo control (22,3%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en variables como la calidad de vida, cambio en el test de 6 min o cambio en la fracción de eyección.

**Conclusiones:** La TRC no mejoró el consumo de oxígeno en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada-

severa, lo que indica que los pacientes con QRS estrecho pueden no beneficiarse del tratamiento con TRC.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo<sup>10</sup>.

## **ARRITMIAS**

### **Alternancia de la onda T para la estratificación del riesgo arrítmico post-IAM. El estudio MASTER I (Microvolt T wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post MI Patients)**

Presentado por Theodore Crow, Cincinnati (Estados Unidos).

El desfibrilador automático implantable (DAI) ha mostrado una disminución de la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular severa (FE  $\leq$  30%) de origen isquémico. Sin embargo, la FE carece de sensibilidad y especificidad para predecir eventos taquiarrítmicos de alto riesgo de muerte (ETAR). Estudios previos han mostrado la capacidad de la alternancia de la onda T como un predictor de mortalidad total y arrítmica, pero no se ha aclarado la capacidad de esta prueba para identificar a los pacientes candidatos a implantación de un DAI que tienen más riesgo de recibir una descarga apropiada del dispositivo por un ETAR. El objetivo primario del estudio MASTER I fue determinar si la alternancia de la onda T predice la incidencia de ETAR en pacientes post-IAM con una FE  $\leq$  30%. Se definió como objetivo secundario estudiar el valor de la prueba en distintos grupos de pacientes en función de la anchura de su QRS.

**Métodos:** Estudio multicéntrico realizado en 50 centros de Estados Unidos. Los pacientes eran elegibles para entrar en el estudio si cumplían criterios de indicación de DAI MADIT-II y no estaban en FA. Todos los pacientes fueron sometidos a una prueba de alternancia de la onda T, con clasificación de acuerdo con los criterios estándar. El protocolo requirió que los tests intermedios debían repetirse. Tras la prueba para identificar ETAR, se implantó un DAI a los pacientes, que recibieron una programación preespecificada dirigida a minimizar el riesgo de terapias inapropiadas. El seguimiento mínimo fue de 2 años.

**Resultados:** Se analizaron los resultados de 575 pacientes (el 84% varones; media de edad, 65 años; media de FE, 24%). La distribución final de los resultados de la prueba de alternancia de la onda T fue positiva en el 51% de los pacientes, negativa en el 37% e indeterminada en el 12%. Se repitieron los estudios por pruebas inicialmente indeterminadas, que resultaron definitivas en 41 de 69 casos (59%). Tras un seguimiento medio de 2,1 años, se observaron 70 ETAR (7 muertes arrítmicas y 63 descargas apropiadas). Se registró un ETAR en un 13% (6,3%/año) de

los pacientes con prueba de la alternancia de la onda T intermedia o positiva, frente a un 10% (5%/año) en los pacientes con una prueba negativa. Una prueba no negativa no se asoció a tener un ETAR (HR = 1,26; IC del 95%, 0,76-2,09; p = 0,37). Los pacientes con una duración del QRS < 120 y una prueba no negativa de alternancia de la onda T siguieron una tendencia a tener más probabilidad de ETAR (HR = 2,3; IC del 95%, 0,92-5,76; p = 0,08).

**Conclusiones:** En pacientes post-IAM con disfunción ventricular izquierda isquémica que cumplen criterios para implantación de un DAI, la estratificación utilizando alternancia de la onda T no se asoció a una capacidad de predicción de eventos taquiarrítmicos graves.

### Estudio aleatorizado de dosificación guiada por genotipo frente a dosificación estándar de warfarina en pacientes que inician anticoagulación oral. El estudio Couma-Gen

Presentado por Jeffrey L. Anderson, Salt Lake City (Estados Unidos).

La dosificación guiada por farmacogenética es una aplicación prometedora de la «medicina personalizada», pero todavía no ha sido adecuadamente probada en estudio aleatorizados.

**Métodos:** Un total de 206 pacientes que iniciaban terapia con warfarina fueron aleatorizados a recibir dosificación guiada por farmacogenética o dosificación estándar. El ADN obtenido con una torunda bucal se genotipó para CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 y VKORC1C1173T con un test rápido. La dosificación estándar siguió un protocolo empírico, mientras que la dosificación farmacogenética se hizo mediante una ecuación de regresión que incluía las tres variantes genéticas, la edad, el sexo y el peso. El tiempo de protrombina internacional normalizado (INR) se midió sistemáticamente en los días 0, 3, 5, 8, 21, 60 y 90. Un farmacólogo investigador, no cegado a la estrategia de tratamiento, pautó los ajustes de dosis. Los pacientes fueron seguido durante 3 meses.

**Resultados:** Los pacientes con ajuste guiado por farmacogenética se aproximaron de forma más estable a la dosis (p < 0,001), resultando en cambios de dosis menores (p = 0,002) y menos frecuentes (p = 0,03), así como menos fluctuaciones del INR (p = 0,06). Sin embargo, el objetivo primario del estudio, el porcentaje de determinaciones de INR fuera de rango (el 30,7 frente al 33,1%, farmacogenética y estándar, respectivamente) no alcanzó diferencia significativa entre ambos grupos. No obstante, cuando un análisis post-hoc analizó el objetivo primario circunscrito a las poblaciones portadores del «tipo salvaje» (*wild-type*) que requieren mayor dosis (p < 0,001) o portadores del genotipo de múltiples variantes (que requieren menor

dosis; p < 0,001), se observó una mejoría significativa en el grupo con dosificación basada en farmacogenética (el 29% de determinaciones de INR fuera de rango frente al 39% estándar; p = 0,03). Los portadores de alelos de múltiples variantes estaban expuestos a un mayor riesgo de encontrar una determinación con INR  $\geq 4$  (p = 0,03).

**Conclusiones:** Un algoritmo guiado por farmacogenética y factores clínicos mejoró la exactitud y la eficiencia de la dosificación de los dicumarínicos. Sin embargo, el objetivo primario de reducir la tasa de determinaciones de INR fuera de rango no se consiguió. En el análisis por subgrupos, el análisis farmacogenético resulta prometedor para los genotipos salvaje y de múltiples variantes.

Este estudio ya ha sido publicado en forma de artículo en texto completo<sup>11</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bermejo J, Segovia J, Alfonso A. Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2005 (Dallas, Texas, Estados Unidos, 13-16 noviembre 2005). Rev Esp Cardiol. 2006;59:143-53.
- Segovia J, Bermejo J, Alfonso A. Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en la 55.ª Sesión Científica Anual del American College of Cardiology (Atlanta, Georgia, Estados Unidos, 11-14 de marzo de 2006). Rev Esp Cardiol. 2006;59:582-95.
- Bermejo J, Segovia J, Heras M, Alfonso A. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association (Chicago, Estados Unidos, 12-15 de noviembre de 2006). Rev Esp Cardiol. 2007;60:157-67.
- Segovia J, Bermejo J, Alfonso A. 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.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001-15.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med. 2007;357:2109-22.
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355:2395-407.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356:1503-16.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007;357:2248-61.
- Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes. N Engl J Med. 2007;357:2461-71.
- Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. Circulation. 2007;116:2563-70.