

Lo mejor del Congreso de la American Heart Association 2015

Dras. Agustina Bonino¹, Florencia Cristar¹

El congreso de la American Heart Association (AHA) 2015 tuvo lugar en la ciudad de Orlando, Florida, entre el 7 y 11 de noviembre, con más de 15.000 asistentes, representantes de más de 100 países y la participación masiva de profesionales médicos en forma virtual en conferencias y debates. Las Sesiones Científicas incluyeron cinco días de formación integral a través de un programa dividido en tres partes: ciencias básicas, ciencia clínica y de población, con 24 reuniones con organizaciones internacionales, múltiples presentaciones y resúmenes sobre lo último en tecnología cardiovascular y recursos⁽¹⁾.

Realizaremos un breve resumen de algunos de los principales trabajos científicos presentados durante este evento que sin duda tendrán una influencia importante en el futuro próximo de la cardiología mundial.

1. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. The SPRINT Research Group.
2. Clinical Effectiveness of Statin Therapy After Ischemic Stroke: Primary Results From the Statin Therapeutic Area of the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study.
3. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy –PRADA–.
4. Trial of Continuous or Interrupted Chest Compressions during CPR.

Los datos fueron obtenidos en parte de las presentaciones verbales o de revistas científicas en formato electrónico dado que algunos de los ensayos no se han publicado aún en su versión final.

1. Editoras Adjuntas, Revista Uruguaya de Cardiología.

Correo electrónico: bibliosuc@adinet.com.uy

Recibido Mar 15, 2016; aceptado Mar 17, 2016.

A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. The SPRINT Research Group

Este trabajo ha sido uno de los más relevantes y discutidos del Congreso, muy esperado por su importancia clínica, vuelve sobre un tema hartamente discutido: ¿Cuál debería ser el nivel óptimo de presión arterial sistólica (PAS) para reducir la morbimortalidad cardiovascular?

Financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos y finalizado de manera anticipada dado sus resultados, SPRINT es un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto, diseñado para evaluar la efectividad de un tratamiento intensivo de la presión arterial para lograr una PAS objetivo <120 mmHg en comparación con el tratamiento estándar de la misma para lograr un objetivo de PAS <140 mmHg para la prevención de eventos cardiovasculares^(2,3).

Se incluyeron 9.361 pacientes mayores de 50 años con PAS de 130 mmHg a 180 mmHg y por lo menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular (enfermedad cardiovascular clínica o subclínica; enfermedad renal crónica con filtrado glomerular de 20 a 60 ml/min/1,73 m² superficie corporal; un score de riesgo de Framingham a 10 años \geq a 15% y edad mayor a 75 años) y se excluyeron pacientes con diabetes y accidente cerebrovascular previo. El 30% de los participantes fueron afroamericanos; 36% fueron mujeres; 28% tenían más de 75 años y un porcentaje similar tenía enfermedad renal crónica, mientras que 20% padecía una enfermedad cardiovascular^(2,4).

Los investigadores tuvieron flexibilidad para elegir las drogas antihipertensivas dentro de tres grupos posibles: diuréticos tipo tiazida; calcioantagonistas (por ejemplo, amlodipina), e inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA, ARA II) o betabloqueantes. Junto con el tratamiento farmacológico se recomendó una dieta hiposódica, ejercicio físico y abandonar el tabaco⁽²⁾.

El objetivo final primario fue un compuesto de infarto agudo de miocardio, otros síndromes coronarios agudos, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca aguda o muerte cardiovascular. Los objetivos secundarios incluyeron estas mismas variables consideradas individualmente, muerte por cualquier causa, y un compuesto del objetivo primario o muerte por cualquier causa^(2,4).

Los resultados fueron presentados por el Dr. Walter T. Ambrosius, PhD, y simultáneamente publicados online en *The New England Journal of Medicine*. A un año de seguimiento la PAS fue de 121,4 mmHg en el grupo de tratamiento intensivo y de 136,2 mmHg en el grupo de tratamiento estándar, con una diferencia promedio de 14,8 mmHg^(2,5).

El estudio se interrumpió de manera anticipada luego de un seguimiento medio 3,26 años debido a una reducción significativa del 25% de la tasa de eventos del objetivo final primario compuesto en el grupo de tratamiento intensivo versus estándar (1,65% por año vs 2,19% por año; hazard ratio [HR] con tratamiento intensivo = 0,75; intervalo de confianza 95% [IC], 0,64-0,89; $p < 0,001$). La mortalidad total también fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo, con una reducción de la misma de 27% (HR=0,73; IC95%, 0,60-0,90; $p = 0,003$). El riesgo relativo de muerte de causa cardiovascular fue 43% menor con el tratamiento intensivo que con el tratamiento estándar (HR=0,57; IC 95%, 0,38-0,85; $p=0,005$)^(2,5).

El número de pacientes necesario para tratar (NNT) con el fin de prevenir un evento del objetivo primario compuesto fue de 61, mientras que el NNT para prevenir una muerte por cualquier causa o una muerte de causa cardiovascular fue de 90 y 172, respectivamente⁽²⁾.

Es importante destacar que no hubo diferencias en el número de eventos adversos serios hallados entre los grupos del estudio (38,3% vs 37,1%, para el grupo de tratamiento intensivo vs estándar, respectivamente, HR=1,04; $p=0,25$). Por el contrario, sí se observaron diferencias en algunos eventos adversos significativos que conviene considerar: hipotensión (2,4% versus 1,4%; $p < 0,05$), síncope (2,3% versus 1,7%; $p < 0,05$), y falla renal aguda (4,1% versus 2,5%; $p < 0,001$; NNT=62). Curiosamente, la hipotensión ortostática fue más frecuente en el grupo de tratamiento estándar (16,6% versus 18,3%; $p=0,01$; NNT=60). En los pacientes con función renal normal a la entrada se observó mayor progresión a disfunción renal⁽²⁾.

Los investigadores concluyen que el manejo intensivo de la PAS en pacientes con alto riesgo cardiovascular, pero sin diabetes, disminuye las tasas de eventos cardiovasculares mayores fatales y no fatales y muerte por cualquier causa^(2,5).

En entrevista con el Dr. Dan Jones, el Dr. Paul Whelton –Universidad de Tulane, Nueva Orleans–, uno de los principales investigadores del SPRINT, destacó que fueron muy cuidadosos a la hora de controlar la PA siguiendo las recomendaciones de las guías en cuanto a las buenas prácticas de toma de PA: descanso adecuado del paciente antes de la evaluación, en ambiente relajado y promediando tres tomas de PA. Una de las cosas que más lo sorprendieron fue que “estos resultados se lograron con drogas disponibles para todos

y de uso habitual, y que entre los dos grupos de tratamiento solo hubo un fármaco de diferencia, lo que pone en evidencia que además del tratamiento farmacológico se cumplió lo higiénico-dietético⁽⁴⁾.

Otro de los investigadores, el Dr. Jackson T. Wright –Hospital Universitario, Case Western Reserve University, Cleveland– destacó que “el riesgo de eventos adversos no difirió significativamente en los pacientes de 75 años o más (algo que había sido una preocupación inicialmente)”, y que “muchos médicos creen que los objetivos de PAS inferiores representan un riesgo significativo para los ancianos; eso no se observó en absoluto”, subrayó⁽⁶⁾.

Con los resultados del SPRINT vuelve el debate acerca de cuál debe ser la PAS objetivo. Reconocidos colegas de diversas especialidades y en diferentes medios han hecho un llamado para una revisión de las guías actuales para el manejo de la hipertensión arterial que han sido objeto de controversia en los últimos años, sobre todo después de que los miembros designados para el Octavo Comité Nacional Conjunto (JNC8) publicaran una “guía basada en la evidencia” recomendando un objetivo de PAS de menos de 150 mmHg para los pacientes de edad avanzada. Esto no fue respaldado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre, ni por la Asociación Americana del Corazón, ni por el Colegio Americano de Cardiología^(4,6).

Clinical Effectiveness of Statin Therapy After Ischemic Stroke: Primary Results From the Statin Therapeutic Area of the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study

El estudio fue presentado el 9 de noviembre de 2015 en las Sesiones Científicas Anuales de la AHA. Sin embargo, los resultados ya se habían publicado previamente en la revista *Circulation*⁽⁷⁾.

PROSPER es un estudio del programa de investigación de PCORI (Patient-centered Outcomes Research Institute), este fue diseñado para evaluar la efectividad del tratamiento de pacientes *poststroke*⁽⁷⁾.

Se analizaron los datos de pacientes ≥ 65 años, con diagnóstico final al alta de *stroke* isquémico, inscritos en el Registro GWTG-Stroke para reclamos de Medicare (entre 2007 y 2011). Los pacientes elegibles no estaban tomando estatinas en el momento de la admisión y no tenían contraindicaciones para recibir las. Para la cohorte secundaria (pacientes con prescripción de estatinas al alta) se incluyeron pacientes dados de alta entre 2008 (inicio del registro de la intensidad del tratamiento con estatinas) y 2011⁽⁷⁾.

La variable principal fue la exposición de cualquier prescripción de estatinas al alta de la hospitalización índice por *stroke*, según constaba en el Registro GWTG-Stroke. La variable de exposición secundaria era el análisis del subgrupo que recibió estatinas al alta, el cual se comparó con la prescripción de alta intensidad (determinada en virtud de una marca en el registro que indicaba tratamiento intensivo con estatinas, o una combinación de agentes estatínicos y cualquiera de las siguientes dosificaciones: atorvastatina ≥ 40 mg, rosuvastatina ≥ 20 mg, simvastatina 80 mg, o simvastatina/ezetimiba 80/10 mg) versus la baja/moderada intensidad (otros agentes estatínicos/dosis)⁽⁷⁾.

Los puntos finales coprimarios fueron: eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y el tiempo de permanencia en el hogar (días vivo y fuera de un hospital o centro de enfermería especializada). Los puntos finales secundarios incluyeron mortalidad por todas las causas, readmisión por todas las causas, readmisión por causa cardiovascular, y *stroke* hemorrágico⁽⁷⁾. Entre 2007 y 2011, 77.468 pacientes fueron hospitalizados con diagnóstico de *stroke* isquémico y no recibían estatinas en el momento de la admisión, siendo dados de alta vivos, de ellos el 71% (n= 54.991) recibió estatinas al alta⁽⁷⁾.

Luego de los ajustes estadísticos, el tratamiento con estatinas al alta se asoció con un riesgo menor al 9% de MACE (p < 0,001), 28 días más de permanencia en el hogar luego del alta (p < 0,001), un riesgo 16% menor de mortalidad (p < 0,001) y un riesgo 7% menor de readmisión por cualquier causa (p < 0,001) en el período de seguimiento de dos años después de la hospitalización. La terapia con estatinas al alta no se asoció con un mayor riesgo de *stroke* hemorrágico (p=0,56)⁽⁷⁾.

De los 29.631 pacientes con información sobre la dosificación de estatina, el 31% (n=9.145) recibió una dosis de alta intensidad. Después del ajuste estadístico no hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados clínicos según la intensidad del tratamiento con estatinas, con la excepción de un riesgo ligeramente más alto de la readmisión por todas las causas en el grupo de dosis de alta intensidad de estatinas (p=0,005). No se evidenció diferencias significativas en el MACE o días de permanencia en el hogar entre los grupos según la intensidad del tratamiento⁽⁷⁾.

En conclusión, en los pacientes añosos, con *stroke* isquémico, que no recibían estatinas al momento de la admisión hospitalaria, el tratamiento con estatinas al alta se asoció con un menor riesgo de MACE, menor mortalidad y casi un mes más de permanencia en el hogar durante los dos años posteriores a la hospitalización⁽⁷⁾.

Las guías actuales recomiendan el uso de estatinas en los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular debido a la aterosclerosis. Sin embargo, los datos que apoyan estas directrices provienen en gran parte de los estudios integrados por pacientes que son más jóvenes y más sanos que la mayoría de los pacientes con accidente cerebrovascular. Además, hay pocos datos sobre la

dosis óptima y la intensidad de la terapia con estatinas⁽⁸⁾. En esa línea, la doctora Emily O'Brien, autora principal del estudio, refirió: "Los ensayos clínicos a menudo definen sus poblaciones de estudio en un rango estrecho". "Queríamos ver la efectividad de esta terapia en el mundo real en una población representativa a nivel nacional". "Los beneficios y riesgos de la terapia con estatinas no siempre son reconocidos por los médicos e investigadores". "El tiempo de inicio", o la cantidad de tiempo vivo y fuera del hospital, han sido identificados como resultados particularmente significativos para los pacientes que sufrieron un *stroke*. Sin embargo, relativamente pocas investigaciones se han dedicado a este tema⁽⁸⁾.

Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): primary results of a randomized, 2 x 2 factorial, placebo-controlled, double-blind clinical trial

El estudio PRADA fue presentado por la Dra. Geeta Gulati, del Hospital Universitario Akershus, Lørenskog, Noruega, en la pasada sesión de la AHA 2015 y publicado online en febrero de 2016 (*European Heart Journal*)^(9,10). Los regímenes actuales de terapia adyuvante para el cáncer de mama en estadio precoz se asocian con una mejor supervivencia a costa de un mayor riesgo de disfunción cardíaca que incluso puede progresar a insuficiencia cardíaca clínica. Hasta ahora no existía información proveniente de estudios controlados, aleatorizados, que evaluaran la efectividad del bloqueo neurohumoral en pacientes que reciben tratamiento adyuvante del cáncer de mama con antraciclina, con o sin trastuzumab y radioterapia⁽⁹⁾.

Como hipótesis plantearon que la cardiotoxicidad en estas pacientes se puede prevenir mediante el uso concomitante del betabloqueante metoprolol o el bloqueador del receptor de angiotensina, candesartán⁽⁹⁾.

En un centro noruego (desde setiembre de 2011 hasta setiembre de 2014) se aleatorizaron 126 mujeres, edad media 50,7 años, con cáncer de mama en estadio precoz y sin enfermedad concomitante grave. El diseño fue doble ciego, randomizado, factorial de 2 x 2, controlado con placebo. Con el fin de evaluar el efecto cardioprotector del succinato de metoprolol y/o candesartán cilexetilo versus placebo administrado concomitantemente con la terapia oncológica adyuvante, las participantes fueron asignadas al azar a candesartán a una dosis inicial de 8 mg y dosis objetivo de 32 mg/día, metoprolol a partir de

25 mg con un objetivo de 100 mg/día o placebo después de la cirugía del cáncer de mama, pero antes del inicio de la antraciclina que contiene la quimioterapia. La duración de la terapia adyuvante varió de 10 a 61 semanas^(9,10).

El punto final primario fue el cambio en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) determinada por resonancia magnética cardíaca (RMC) desde el inicio hasta la finalización de la terapia oncológica adyuvante^(9,10).

El objetivo secundario incluyó cambios en la fracción de eyección del ventrículo derecho evaluado por RMC, el pico sistólico global del *strain* longitudinal del ventrículo izquierdo por *speckle tracking* bidimensional, función diastólica (E/E'), y las concentraciones de tropoina I cardíaca de alta sensibilidad⁽¹⁰⁾.

Los resultados mostraron que no hubo interacción estadística entre candesartán y el tratamiento con metoprolol en el punto final primario ($p=0,53$) o en cualquiera de los criterios del objetivo secundario⁽¹⁰⁾. En el análisis por intención de tratar, la disminución general de la FEVI fue de 2,6 puntos porcentuales (IC95%, 1,5-3,8) en el grupo placebo y de 0,8 (-0,4 a 1,9) en el grupo de candesartán ($p=0,026$). En el análisis por protocolo, la disminución fue de 2,6 (IC del 95%, 1,4 a 3,8) puntos porcentuales en el grupo placebo y de 0,6 (-0,6 a 1,8) en el grupo de candesartán ($p = 0,021$). En el grupo tratado con metoprolol no se observó efecto protector sobre el cambio de la FEVI versus placebo^(9,10).

En conclusión, en las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz tratadas con regímenes ad-

yuvantes que contienen antraciclina, con o sin trastuzumab y radioterapia, el tratamiento concomitante con candesartán proporciona protección contra el deterioro temprano en la función global del ventrículo izquierdo⁽¹⁰⁾.

La Dra. Geeta Gulati (investigadora principal) durante una rueda de prensa en la Sesión Científica de la AHA 2015 refirió que la quimioterapia con antraciclinas a dosis altas, así como trastuzumab, “tiene efectos secundarios cardiotoxicos conocidos, y esta cardiotoxicidad puede limitar el tratamiento contra el cáncer”⁽¹¹⁾. En el estudio PRADA los in-

vestigadores querían determinar específicamente si “el bloqueo neurohormonal” puede detener la disfunción cardíaca, evaluado por la disminución de la FEVI, en pacientes con cáncer de mama⁽¹¹⁾. La autora refirió que la investigación adicional puede confirmar un efecto sostenido a largo plazo de la inhibición temprana de la angiotensina, por lo cual “la terapia preventiva podría estar indicada como tratamiento estándar”⁽⁷⁾. Para concluir, la Dra. Gulati refirió que actualmente están realizando estudios de seguimiento para evaluar los resultados a largo plazo⁽¹²⁾.

Trial of Continuous or Interrupted Chest Compressions during CPR

El pasado 3 de noviembre del 2015 la AHA actualizó sus guías de resucitación cardiopulmonar (publicadas en *Circulation*)⁽¹³⁾, las mismas recomiendan por primera vez que las compresiones torácicas continuas pueden ser utilizadas. Esto se basó en varios estudios observacionales con controles históricos. Días después en las Sesiones Científicas de la AHA se presentó el mayor ensayo randomizado realizado en pacientes con paro cardíaco, el cual mostró que la resucitación cardiovascular (RCP) efectuada por el personal de servicios médicos de emergencia (SME), con compresiones torácicas continuas y ventilación simultánea, no es mejor que interrumpir las compresiones para realizar ventilación. El trabajo, realizado por los investigadores del Consorcio de Resultados de Resucitación (ROC) se publicó posteriormente en el *New England Journal of Medicine*⁽¹⁴⁾.

Es un estudio aleatorizado por grupos (47), con entrecruzamiento de estrategias, que incluyó 114 SME, 23.711 pacientes adultos con paro cardíaco no relacionados con trauma fueron asistidos por los profesionales de los SME con compresiones torácicas continuas (grupo de intervención), a un ritmo de 100 compresiones por minuto y ventilación con presión positiva asincrónica con una tasa de diez ventilaciones por minuto, o compresiones torácicas interrumpidas (grupo de control), con un ritmo de 30 compresiones y dos ventilaciones con presión positiva durante una pausa en las compresiones menor de 5 segundos de duración⁽¹⁴⁾.

El objetivo primario fue la tasa de supervivencia al alta hospitalaria. Los objetivos secundarios incluyeron el score de escala modificada de Rankin (escala de 0 a 6, una puntuación de ≤ 3 indica función neurológica favorable)⁽¹⁴⁾.

De los 23.711 pacientes incluidos en el análisis primario, 12.653 fueron asignados al grupo de intervención y 11.058 al grupo de control. De los pa-

cientes con información disponible, un total de 1.129 (9,0%) en el grupo de intervención y 1.072 (9,7%) en el grupo de control sobrevivió hasta el alta hospitalaria (diferencia, -0,7 puntos porcentuales; IC95%, -1,5 a 0,1; $p=0,07$). El 7,0% de los pacientes en el grupo de intervención y el 7,7% del grupo de control sobrevivieron con función neurológica favorable al alta (diferencia -0,6 puntos porcentuales; IC95%, -1,4 a 0,1; $p=0,09$). La supervivencia libre de hospitalización fue significativamente menor en el grupo de intervención que en el grupo control (diferencia media -0,2 días; IC95%, -0,3 a -0,1; $p=0,004$)⁽¹⁴⁾.

Conclusión, en los pacientes con paro cardíaco extrahospitalario la realización de compresiones torácicas continuas durante la RCP efectuadas por profesionales de los SME no resultó en tasas de supervivencia significativamente mayores, o favorables en cuanto a la función neurológica, en comparación a las compresiones torácicas interrumpidas⁽¹⁴⁾.

El autor principal del estudio, el doctor Graham Nichol, Universidad de Washington, Seattle, comentó: “Para nuestra sorpresa, la supervivencia y la recuperación neurológica tiende a ser peor en el grupo de compresión torácica continua”⁽¹⁵⁾. “Esta es una señal para que las nuevas guías sean reevaluadas. La recomendación en las nuevas guías para realizar compresiones torácicas continuas por los SME se basaron en estudios observacionales, algunos de los cuales consideraban muchos factores al mismo tiempo. Estos estudios no pueden decir específicamente qué intervención se asocia con un beneficio. Sin embargo, nuestros datos son de un gran ensayo aleatorizado, centrado solo en el tema de compresiones torácicas continuas versus interrumpidas, y por lo tanto mucho más confiables”⁽¹⁵⁾.

Bibliografía

1. **Creager M, Sellke F, Peterson E.** Preview Scientific Sessions 2015 [Internet]. Orlando: American Heart Association; 2015 [consulta 23 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=X4AqxpUEoxo>
2. **Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al.** A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
3. **Ambrosius WT.** SPRINT. Main trial design and trial status [Internet]. Winston-Salem: Wake Forest School of Medicine; 2015 [consulta 23 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.sprinttrial.org/.../SPRINT%20Design%20...>
4. **Jones D, Whelton P.** SPRINT Results in Context [Internet]. Orlando: American Heart Association; 2015 [consulta 23 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=EPxheTCswAM>
5. **Whelton PK.** AHA.15 SPRINT Trial [Internet]. Orlando: American College of Cardiology; 2015 [consulta 23 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=4KSSDweAki0>
6. **Whelton PK.** AHA SPRINT results confirm lower is best BP Strategy [Internet]. Orlando: MedPage Today; 2015 [consulta 28 Mar 2016]. Disponible en <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/AHA/54586>
7. **O'Brien EC, Greiner MA, Xian Y, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, et al.** Clinical effectiveness of statin therapy after ischemic stroke: Primary results from the statin therapeutic area of the patient-centered research into outcomes stroke patients prefer and effectiveness research (PROSPER) Study. *Circulation* 2015;132(15):1404-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016183. Epub 2015 Aug 5
8. AHA 2015: Statin therapy benefits ischemic stroke patients in real-world settings [internet]. Durham: Duke Research Clinical Institute; 2015 [consulta 29 mar 2016]. Disponible en: <https://www.dcri.org/research/news/2015-news-archives/aha-2015-statin-therapy-benefits-ischemic-stroke-patients-in-real-world-settings>.
9. **Gulati G, Heck SL, Hoffman P, Ree AH, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al.** Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): primary results of a randomized, 2 x 2 factorial, placebo-controlled, double-blind clinical trial [Internet]. Orlando: American Heart Association; 2015 [consulta 30 Mar 2016]. Disponible en: Abstract 2015-LBCT-20236-AHA
10. **Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffman P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al.** Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016 Feb 21. pii: ehw022. [Epub ahead of print]
11. **Brauser D.** Adding Candesartan to Cancer Therapy May Decrease Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients [Internet]. New York: Medscape; 2015 [consulta 31 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/854409>
12. **Gulati G.** PRADA study [Internet]. Orlando: AHA; 2015 [consulta 30 Mar 2016]. Disponible en: https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2015/11/05/13/49/weds-1045am-PRADA-Prevention-of-Cardiac-Dysfunction-During-Adjuvant-Breast-Cancer-Therapy-aha-2015?_ga=1.164631103.1472808277.1457630050
13. **Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, Gent LM, Atkins DL, Bhanji F, et al.** Part1: Executive summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132(18 Suppl 2):S315-67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000252.
14. **Nichol G, Leroux B, Wang H, Callaway CW, Sopko G, et al.** Trial of continuous or interrupted chest compressions during CPR. *N Engl J Med* 2015;373(23):2203-14. doi: 10.1056/NEJMoa1509139. Epub 2015 Nov 9.
15. **Hughes S.** Rethink Continuous-Compression CPR by EMS: Randomized Trial [Internet]. New York: Medscape; 2015 [consulta 31 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/854203>