

# Lo mejor del Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología 2016

Dras. Agustina Bonino<sup>1</sup>, Florencia Cristar<sup>1</sup>, Florencia Di Landro<sup>2</sup>

Del 27 al 31 de agosto, Roma se vistió de fiesta para recibir al mayor evento cardiovascular de Europa: el ESC CONGRESS 2016. A lo largo de los cinco días, 150 temas fueron discutidos en 500 sesiones por 30.000 profesionales de 106 países. El gran tópico fue la investigación original con un programa que contó con 28 estudios clínicos en sesiones Hot Line, 26 actualizaciones de estudios clínicos, 24 registros y 4.594 *abstracts* seleccionados de más de 11.000 enviados. El foco del ESC CONGRESS 2016 fue The Heart Team (El equipo cardiovascular), enfatizándose la importancia del trabajo en equipo de las diversas subespecialidades relacionadas en el tratamiento del paciente cardiovascular<sup>(1)</sup>.

Y, por si todo esto fuera poco, el papa Francisco se hizo presente al cierre del congreso para brindar su palabra: “Ustedes cuidan el corazón. ¡Cuánto simbolismo encierra esta palabra! ¡Y cuántas esperanzas abraza este órgano del cuerpo humano! ¡En sus manos tienen ustedes el centro palpitante del ser vivo, por lo que su responsabilidad es enorme!... Pido al Señor que bendiga sus investigaciones y sus trabajos asistenciales, para que todos a quienes van dirigidos puedan notar el alivio de sus sufrimientos, la mejora de su calidad de vida y la plenitud de la esperanza”<sup>(2)</sup>.

Realizaremos un breve resumen de algunos de los principales trabajos científicos presentados durante este evento que sin duda tendrán un impacto en nuestra práctica clínica diaria.

1. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality. (DANISH).
2. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea (SAVE).
3. Andexanet Alfa for Reversing Major Bleeding Associated With Factor Xa Inhibitors: (ANNEXA-4).
4. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study (CLARIFY).
5. Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. Multicenter Randomized (PRAGUE-18).

1. Editoras Adjuntas, Revista Uruguaya de Cardiología.

2. Pasante, Consejo Editorial, Revista Uruguaya de Cardiología.

Correo electrónico: agusbonino@gmail.com

Recibido Oct 24, 2016; aceptado Nov 7, 2016

## Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality (DANISH Trial)

El beneficio del desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con disfunción sistólica sintomática de etiología isquémica ha sido ampliamente demostrado en la literatura, pero en el caso de la cardiopatía dilatada no isquémica (CDNI) los datos se han basado, fundamentalmente, en análisis de subgrupos de los grandes ensayos o metaanálisis de pequeños estudios<sup>(3)</sup>.

Para poner luz en este tema, los autores se proponen analizar el impacto del implante de un DAI en prevención primaria en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática por disfunción sistólica severa (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]  $\leq 35\%$ ) y niveles elevados de NT-proBNP, con o sin indicación de terapia de resincronización (TRC) de etiología no isquémica. El objetivo primario fue la mortalidad total. Los objetivos secundarios fueron la muerte súbita o la muerte de causa cardiovascular<sup>(3)</sup>.

De un total de 1.116 pacientes, 556 fueron aleatorizados a implante de DAI y 560 a tratamiento habitual (grupo control). En ambos grupos, el 58% de los pacientes recibieron TRC. La etiología no isquémica generalmente fue comprobada mediante coronariografía (96% - 97% de la población estudiada), aunque también se aceptó tomografía computada o estudio isotópico de perfusión miocárdica. No hubo diferencias en cuanto a las características basales de la población: edad media 64 años, 27% sexo femenino, 53% CFII NYHA, 45% CFIII NYHA, 1% CFIV NYHA, 30% hipertensión, 20% fibrilación auricular, 20% diabetes. En cuanto al tratamiento de base, 96% recibía IECA/ARAI, >90% BB y 58% espirolactona<sup>(4)</sup>.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Lars Kober y publicados simultáneamente en *New England Journal of Medicine*, y muestran que tras un seguimiento medio de 67,6 meses no hubo diferencias significativas en cuanto al objetivo primario entre ambos grupos (murieron 120 pacientes [21,6%] en el grupo DAI vs 131 [23,4%] en el grupo control (hazard ratio [HR]: 0,87; intervalo de confianza 95% [IC95%]: 0,68 - 1,12,  $p=0,28$ ). En cambio, sí evidenciaron diferencias significativas en la tasa de muerte súbita: 24 pacientes (4,3%) en el grupo DAI y 46 (8,2%) en el grupo control (HR: 0,5; IC95%, 0,31 - 0,82,  $p=0,005$ ). No se encontraron diferencias en los análisis por subgrupos, salvo para la edad, donde

la mortalidad por cualquier causa sí fue significativamente más baja en los pacientes menores de 68 años (HR: 0,64; IC95%, 0,46 - 0,9,  $p=0,01$ ), y especialmente en los menores de 59 años. En cuanto a la seguridad, a lo largo del estudio 27 pacientes en el grupo DAI (4,9%) y 20 en el grupo control (3,6%) presentaron infección del dispositivo ( $p=0,29$ ). Un total de 33 pacientes sufrieron descargas inapropiadas (5,9%) en el grupo DAI, la mayoría por fibrilación auricular<sup>(3,4)</sup>.

Los autores concluyen que el implante de un DAI profiláctico en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática por disfunción sistólica de etiología no isquémica no se asocia con una reducción de la mortalidad global con respecto al tratamiento médico, a pesar de la clara reducción de la muerte súbita a la mitad<sup>(3,4)</sup>.

Luego de la presentación, el Dr. Kober destacó lo fantástico de los DAI en aquellos pacientes que han sufrido una muerte súbita, pero no así si se padece de una cardiopatía de causa no isquémica, resaltando, sin embargo, el beneficio en los pacientes más jóvenes con una clara reducción de la mortalidad del orden del 30%<sup>(5)</sup>.

En el mismo número que fue publicado el trabajo, el Dr. John McMurray se pregunta en su editorial "The ICD in Heart Failure - Time for a Rethink?". Destaca que el grupo DAI tuvo un riesgo de muerte súbita que fue la mitad que en el grupo de terapia convencional, a pesar de lo cual no se alcanzó significación en la mortalidad global, y busca posibles explicaciones para estos hallazgos. La primera, el bajo riesgo de muerte súbita y cardiovascular en los pacientes incluidos en el estudio, que dificulta encontrar beneficio de una terapia adicional (aspecto también reseñado por los autores en la discusión). La segunda, la posibilidad de una respuesta diferente en función de la edad, con un beneficio potencial del DAI en la mortalidad por cualquier causa en los pacientes más jóvenes (<68 años). Como conclusión final, reflexiona sobre la necesidad de emplear el DAI en los pacientes con más beneficio potencial, aquellos con elevado riesgo de muerte súbita a pesar de tratamiento farmacológico optimizado, inclusive terapia de resincronización. Como siempre, lo difícil sigue siendo identificar adecuadamente a estos pacientes<sup>(6)</sup>.

### CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea (SAVE)

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. De hecho, la prevalencia de SAOS en pacientes con enfermedad cardiovascular es de 40%-60%. La presión positiva continua en la vía aérea superior (CPAP) constituye el tratamiento de elección de esta entidad, sin embargo se desconoce si esta terapia es eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares mayores<sup>(7)</sup>.

Para dilucidar este hecho se diseñó el estudio SAVE, de prevención secundaria, internacional, multicéntrico, prospectivo, abierto y aleatorizado, en el que se seleccionaron 2.717 pacientes entre 45 y 75 años con SAOS moderada-severa y enfermedad coronaria o cerebrovascular a recibir tratamiento habitual con o sin CPAP asociada. Se los asignó de manera aleatoria a la rama intervención (n=1.359) vs control (n=1.358). El objetivo primario estudiado fue una combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular (ACV) u hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o accidente isquémico transitorio (AIT). Los objetivos secundarios incluyeron otros eventos cardiovasculares, calidad de vida en relación con salud, ronquidos, somnolencia y humor<sup>(7)</sup>.

La edad media de los pacientes fue de 61 años, siendo el 81% varones, con un índice de masa corporal (IMC) medio de 29 y diabetes mellitus no insulino requiriente 30%. Los pacientes estaban aleatorizados de manera equivalente en enfermedad coro-

na (51%) o cerebrovascular (49%) subyacente, características del SAOS, raza, factores de riesgo cardiovascular y medicación administrada<sup>(7)</sup>.

Los resultados presentados por el Dr. R. Doug McEvoy, y simultáneamente publicados en *New England Journal of Medicine*, demuestran que tras un seguimiento medio de 3,7 años y una adherencia a la CPAP de 3,3 horas por noche en el grupo de CPAP, un componente del evento primario ocurrió en 229 pacientes del grupo tratado y en 207 del grupo control (17% vs 15,4%, HR con CPAP, 1,10; IC95%, 0,91 - 1,32; p=0,34), por lo que ningún efecto significativo fue observado en los componentes del objetivo primario. En el análisis de los objetivos secundarios lo que demostró el uso de CPAP fue una disminución de ronquidos y somnolencia diurna, así como mejoría en la calidad de vida y el humor de los pacientes. De hecho, los pacientes en tratamiento con CPAP habían mejorado en todas las puntuaciones de las subescalas físicas o mentales del cuestionario SF-36 y habían presentado menos ausentismo laboral que el grupo control<sup>(7,8)</sup>.

Los autores concluyen que el uso de CPAP asociada al tratamiento habitual en los pacientes con SAOS moderada-severa y enfermedad coronaria o cerebrovascular no reduce eventos cardiovasculares, a pesar de que disminuye de manera significativa la somnolencia diurna, depresión, ansiedad, ausentismo laboral y mejora la calidad de vida del paciente<sup>(7,8)</sup>.

### Andexanet Alfa for Reversing Major Bleeding Associated With Factor Xa Inhibitors (ANNEXA-4)

Los resultados preliminares con el fármaco andexanet alfa, el antídoto de los anticoagulantes directos que inhiben el factor Xa, fueron presentados por el Dr. S. J Connolly en una sesión Hot Line.

En 2009 se publicó el primero de los cuatro trabajos aleatorizados que han demostrado la superioridad de los anticoagulantes directos sobre la warfarina en la prevención de las embolias de los pacientes que padecen fibrilación auricular (FA). Desde entonces, el tendón de Aquiles de estos fármacos ha sido la ausencia de un antídoto que revirtiera su efecto, sobre todo de manera rápida, en aquellos pacientes que sufren un problema hemorrágico mientras los están utilizando. Ya está disponible para su uso clínico un antídoto eficaz y seguro para el dabigatrán (inhibidor directo de la trombina). Sin embargo, los fármacos anticoagulantes directos inhibi-

dores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y enoxaparina) no tienen hasta ahora un inhibidor que revierta sus efectos anticoagulantes<sup>(9)</sup>.

Andexanet alfa es una proteína señuelo del factor Xa humano recombinante modificado que se ha demostrado que revierte la inhibición del factor Xa en voluntarios sanos. ANNEXA 4 es un estudio piloto, multicéntrico, prospectivo y abierto, diseñado para evaluar la utilidad clínica de andexanet alfa en un grupo de 67 pacientes que sufrieron una hemorragia aguda y grave dentro de las 18 horas tras la administración de un anticoagulante inhibidor del factor Xa<sup>(9,10)</sup>.

El diseño del estudio consistió en que estos 67 pacientes recibieron un bolo de andexanet seguido de una infusión de dos horas del fármaco. To-

dos los pacientes fueron seguidos posteriormente durante 30 días. La población en la que se realizó el estudio de eficacia fueron los 47 pacientes en los que se comprobó un valor de base para la actividad antifactor Xa de al menos 75 ng por mililitro y en los cuales se había confirmado la gravedad de la hemorragia<sup>(9,10)</sup>.

La edad media de los pacientes fue de 77 años; la mayoría de los pacientes tenía enfermedad cardiovascular significativa. El sangrado era predominantemente gastrointestinal o intracraneal. El tiempo medio desde la presentación en el servicio de urgencias hasta la administración del fármaco fue de  $4,8 \pm 1,8$  horas. Después de la administración del bolo, la mediana de la actividad antifactor Xa se redujo en 89% (IC95%, 0,58 - 0,94) a partir de la línea de base entre los pacientes que recibieron rivaroxabán y en 93% (IC95%, 0,87 - 0,94) entre los pacientes que recibieron apixabán. Estos niveles fueron similares durante las dos horas que duró la infusión. Doce horas después de la infusión, la hemostasia clínica obteni-

da con andexanet fue calificada como excelente o buena en 37 (79%) de los 47 pacientes en el análisis de eficacia (IC95%, 0,64 - 0,89). Aparecieron eventos trombóticos en 12 de 67 pacientes (18%) durante los 30 días de seguimiento. Hubo 10 muertes (15%), seis de las cuales fueron de causa cardiovascular y cuatro de otro origen<sup>(9,10)</sup>.

Los autores concluyen que siendo un análisis preliminar descriptivo, un bolo inicial con posterior infusión de dos horas de andexanet reduce sustancialmente la actividad antifactor Xa en pacientes con hemorragia aguda y grave asociada a inhibidores del factor Xa, con una hemostasia eficaz que ocurre en el 79% de los pacientes tratados<sup>(9,10)</sup>.

En diálogo con el Dr. V. Fuster, reconocidos cardiólogos destacaron que es un gran avance contar con un antídoto rápido y eficiente como este, aunque destacaron el alto porcentaje de eventos trombóticos y el altísimo costo de este nuevo producto, aún no aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>(11)</sup>.

### Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study (CLARIFY)

Este trabajo, que analiza el registro CLARIFY, fue presentado por el Dr. Philippe Gabriel Steg y simultáneamente publicado en la versión online de *The Lancet*. La presión arterial objetivo en la hipertensión arterial (HTA) sigue siendo objeto de debate, especialmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC). Los resultados de este ensayo sugieren que se debe tener precaución en el tratamiento antihipertensivo de los pacientes con EAC, ya que tanto el aumento como el descenso extremo de la presión arterial se asociaron con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV)<sup>(12)</sup>.

El objetivo de este estudio, de cohorte observacional, fue estudiar la asociación entre la presión arterial alcanzada y los eventos CV en pacientes con EAC e HTA. Se analizaron los datos de 22.672 pacientes con EAC estable y tratamiento para HTA del registro CLARIFY (este incluyó a pacientes de 45 países, reclutados desde el 26 de noviembre de 2009 al 30 de junio de 2010). Las presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se promediaron y se clasificaron en incrementos de 10 mmHg antes de cada evento. El punto final primario fue la combinación de muerte por causa CV, infarto de miocardio o ACV. Los puntos finales secundarios fueron cada componente del punto final primario, mortalidad por todas las causas y hospitalización por insuficiencia cardíaca<sup>(12)</sup>.

Después de una mediana de seguimiento de cinco años, el aumento de la PAS  $\geq 140$  mmHg y de la PAD de  $\geq 80$  mmHg fueron asociados con un mayor riesgo de eventos CV. La PAS inferior a 120 mmHg también se asoció con un mayor riesgo para el punto final primario (HR: 1,56; IC95%, 1,36 - 1,81). Del mismo modo, la PAD menor de 70 mmHg se asoció con un aumento en el punto final primario (HR: 1,41 [1,24 - 1,61] para la PAD de 60 a 69 mmHg y 2,01 [1,50 - 2,70] para la PAD menor de 60 mmHg) y todos los puntos finales secundarios, excepto ACV<sup>(12)</sup>.

En conclusión, los autores refieren que en los pacientes de la práctica clínica habitual con HTA y EAC, la PAS menor de 120 mmHg y la PAD menor de 70 mmHg se asociaron a resultados CV adversos, incluida la mortalidad, estos hallazgos apoyan la existencia de un “efecto de curva en J”<sup>(12)</sup>.

Luego de su presentación, el profesor Philippe Gabriel Steg, investigador principal del registro CLARIFY, destacó: “Algunos colegas sostienen que cuanto más bajo mejor, pero existe preocupación por los pacientes con EAC que pueden tener un flujo sanguíneo insuficiente si su presión arterial es demasiado baja”. “Hemos encontrado que la PAS menor a 120 mmHg se asoció con 56% más de riesgo del punto final primario compuesto de muerte CV, infarto de miocardio o ACV”, agregó el profesor Steg. “La PAD entre 60

y 69 mmHg se asoció con un aumento del riesgo del punto final primario de 41%, y aumentó al doble cuando la PAD cayó por debajo de 60 mmHg". "Los resultados apoyan la existencia de un fenómeno de curva en J, donde la reducción de la presión arterial inicial es beneficiosa, pero disminuirla aún más es perjudicial". El investigador concluyó: "Nuestros resultados sugieren que la recomendación de la ESC sigue siendo

válida y los médicos deberían tener precaución con el tratamiento antihipertensivo en pacientes con EAC. Sin embargo, esto no debería disminuir nuestros esfuerzos para diagnosticar y tratar la HTA, que permanece masivamente subdiagnosticada y subtratada en todo el mundo"<sup>(13)</sup>.

### Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study

El estudio PRAGUE-18 fue presentado por el Dr. Petr Widimsky y publicado simultáneamente en *Circulation*.

Como antecedentes, estudios no aleatorizados de comparación directa de la eficacia y seguridad de ticagrelor frente a prasugrel han sido publicados en el transcurso de los siete años desde que se demostró la mayor eficacia de estos nuevos inhibidores P2Y<sub>12</sub> en relación con clopidogrel.

Este estudio académico fue diseñado para comparar la eficacia y seguridad de prasugrel y ticagrelor en el infarto agudo de miocardio (IAM) tratados con intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o inmediata. Un total de 1.230 pacientes de 14 diferentes centros fueron asignados al azar y recibieron prasugrel (n=634) o ticagrelor (n=596) antes de la ICP. La media de edad de los pacientes fue de 62 años. El 23% de sexo femenino y el 20% diabéticos. Casi el 4% estaban en shock cardiogénico y el 5,2% estaban en asistencia ventilatoria mecánica<sup>(14)</sup>.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con IAM con elevación del ST sometidos a ICP primaria y pacientes con IAM sin elevación del ST de alto riesgo sometidos a ICP emergente, y los criterios de exclusión fueron antecedentes de ACV, hemorragia grave en los últimos seis meses, indicación de anticoagulación, la administración de clopidogrel  $\geq$  300 mg antes de la aleatorización,  $>$  75 años de edad y  $<$  60 kg de peso, enfermedad hepática grave y el uso actual de un fuerte inhibidor de CYP3A4<sup>(14)</sup>.

El punto final principal fue definido como muerte, reinfarto, revascularización urgente del vaso diana, ACV, hemorragia grave que requiere transfusiones u hospitalización prolongada a los siete días. El estudio presenta el análisis de datos de los primeros 30 días (punto final secundario). El total de seguimientos es de un año para todos los pacientes y se completará en 2017. El estudio fue terminado prematuramente, dado que un análisis intermedio no mostró ninguna diferencia entre los grupos

que recibieron prasugrel y ticagrelor (4,0% y 4,1%, respectivamente; HR: 0,98; IC95%, 0,55 - 1,73, p = 0,939). No se encontraron diferencias significativas en cualquiera de los componentes del punto final principal. El punto final secundario, dentro de los 30 días, compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ACV, no mostraron ninguna diferencia significativa entre prasugrel y ticagrelor (2,7% y 2,5%, respectivamente; HR:1,06; IC95%, 0,53 - 2,15, p = 0,864)<sup>(14)</sup>.

Como conclusión, esta comparación directa de prasugrel y ticagrelor no soporta la hipótesis de que uno es más eficaz o más seguro que el otro en la prevención de isquemia y sangrados en el IAM tratados con ICP primaria. Los autores del estudio opinan que estas observaciones necesitan confirmarse en estudios más grandes<sup>(14)</sup>.

"Nuestros hallazgos confirman los resultados de estudios anteriores de comparaciones indirectas, no aleatorizados, de estos dos fármacos basados en el análisis de diversos registros", comentó el Dr. Petr Widimsky, MD, DSC, FACC, desde el Cardio-centro de la Universidad Charles, en Praga, República Checa. Además, agregó: "Por lo tanto, ambos fármacos son muy eficaces y seguros y contribuyen de manera significativa a los excelentes resultados de los pacientes con IAM en la cardiología moderna"<sup>(14)</sup>.

El Dr. Keith A. A. Fox, del Edinburgh Centre for Cardiovascular Science, en una de las sesiones sobre enfermedad arterial coronaria y colocación de stents, en su rol de comentarista, mostró algunos aspectos discutidos sobre este estudio. En cuanto a los métodos, destacó que es un estudio puramente académico, sin apoyo de la industria. Los pacientes tenían que cubrir los costos de ticagrelor o prasugrel después del alta hospitalaria. El número previsto de pacientes a incluir en el estudio era de 2.600 en total, pero se interrumpió prematuramente por inutilidad. En cuanto a la conclusión de que ambos fármacos son eficaces y seguros, mencionó que "la

potencia del estudio es insuficiente para esta conclusión”. Señaló que “en el punto final primario (siete días) para mostrar una diferencia del 25%, con una tasa de eventos de 4% y el 90% de potencia, serían necesarios 14.190 pacientes”<sup>(15)</sup>.

## Bibliografía

1. **European Society of Cardiology.** ESC Congress news. Roma: ESC;2016 [citado 27 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news>
2. **Cardiología hoy.** Discurso del Papa Francisco en el ESC Congress. Roma: 2016 Set- [citado 20 Oct 2016]. Disponible en: <http://secardiologia.es/multimedia/blog/7878-discurso-del-papa-francisco-en-el-esc-congress>
3. **Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al.** Defibrillator Implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016 Set [citado 20 Oct 2016];375: [aprox.3p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1608029>
4. **Kober L.** ESC TV. Hot Lines. Roma: ESC; 2016 [citado 20 Set 2016]. Disponible en <http://congress365.escardio.org/Presentation/ESCTV/142580#.WAZDVv195dg>
5. **Phend C.** Meeting Coverage. ESC: ICDs for Non-ischemic HF in the Spotlight. Roma: MedPageToday; 2016. Disponible en: [http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ESC/59857?utm\\_source=accupdate&utm\\_medium=email\\_newsletter&utm\\_campaign=accupdate\\_ESC16&utm\\_content=20160828](http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ESC/59857?utm_source=accupdate&utm_medium=email_newsletter&utm_campaign=accupdate_ESC16&utm_content=20160828)
6. **McMurray JJ.** The ICD in Heart Failure — Time for a Rethink?. *N Engl J Med* 2016; 375(13):1283-4. doi: 10.1056/NEJMe1609826
7. **McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al.** CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375(10):919-31. doi:10.1056/NEJMoa1606599.
8. **Cowie MR.** SAVE- Discussant review. Session: Hot line preventive strategies 1. Roma; 2016 [citado 3 Nov 2016]. Disponible en: <http://congress365.escardio.org/RelatedSession?session=C365SESSION18547&vgnnextsearchresultspage-no=1#.WAGM6v195dg>
9. **Connolly SJ.** ANNEXA 4 - Andexanet alfa in Factor Xa inhibitor-associated acute major bleeding. Roma; 2016 [citado 20 Oct 2016]. Disponible en: <http://congress365.escardio.org/Search-Results?vgnnextkeyword=C365PRESENTATION142489#.WAewFPI95dh>
10. **Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al.** Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375(12): 1131-41. doi: 10.1056/NEJMoa1607887
11. **The cardiology show from ESC 2016 with Dr Valentin Fuster.** Roma: Medscape; 2016 [citado 31 Ago 2016]. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/868141?src=WNL\\_exclsv\\_160406\\_MSCPEDIT&uac=182226DJ&impID=1189752&faf=1](http://www.medscape.com/viewarticle/868141?src=WNL_exclsv_160406_MSCPEDIT&uac=182226DJ&impID=1189752&faf=1)
12. **Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C, et al.** Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *The Lancet.* 2016 Oct [citado 30 Oct.2016]. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31326-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5)
13. **Caution urged in the use of blood pressure lowering treatment for heart disease patients.** Roma: ESC; 2016 [citado 30 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/clarify-caution-urged-in-the-use-of-blood-pressure-lowering-treatment-for-heart>
14. **Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al.** Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation* 2016 Aug 30. pii: CIRCULATIONAHA.116.024823.
15. **Fox KA A.** ESC Congress 2016.PRAGUE -18 - Discussant review. Session: Hot line coronary artery disease and stenting. Roma; 2016 [citado 20 Oct 2016]. Disponible en: <http://congress365.escardio.org/SearchResults?vgnnextkeyword=prague+18#.WAZ8Ufl97cd>