

Lo mejor del ACC 2017 The best of ACC 2017

Agustina Bonino¹
Florencia Di Landro²
Natalia Esmite²
Sofía Noria³

¹ Editora asociada, Revista Uruguaya de Cardiología.

² Editora adjunta, Revista Uruguaya de Cardiología.

³ Pasante, Revista Uruguaya de Cardiología.

Correo electrónico: bibliosuc@adinet.com.uy

Recibido 10/7/17

Aceptado Jul 24/7/17

Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk- FOURIER

Desde hace algunos años, múltiples estudios han evaluado el empleo de los anticuerpos monoclonales contra el receptor PCSK9 buscando demostrar seguridad y eficacia en el descenso de los niveles de colesterol-LDL (LDL-c). Uno de los estudios más esperados y comentados del encuentro norteamericano fue el FOURIER, el primero diseñado con el tiempo suficiente de seguimiento para mostrar resultados de eficacia⁽²⁾.

Este estudio multicéntrico, realizado en 43 países, aleatorizó a 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular y bajo tratamiento de alta-moderada intensidad con estatinas entre febrero de 2013 y junio de 2015. La mayoría de los pacientes (81%) tenían antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM), 19% de accidente cerebrovascular (ACV) y 13% de enfermedad vascular periférica. Como criterio de inclusión se debía tener un LDL-c ≥ 70 mg/dl, o un colesterol no HDL ≥ 100 mg/dL y estar en terapia optimizada de estatinas. Se excluyeron los pacientes que habían sufrido un evento cardíaco agudo o un ACV en las cuatro

semanas previas y aquellos con insuficiencia cardíaca avanzada, trastornos del ritmo cardíaco no controlados, cirugía cardíaca próxima y enfermedad renal terminal. Se aleatorizaron en una relación 1:1 a recibir evolocumab 140 mg cada 15 días subcutáneo (o 420 mg una vez al mes) o placebo y fueron seguidos cada 12 semanas para evaluaciones de rutina, laboratorio y reabastecimiento del medicamento. La edad media fue de 63 ± 9 años, el 69% recibió estatinas en dosis altas (40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina) y el LDL-c al ingreso resultó de 92 mg/dl (80-109 mg/dl)^(2,3).

El objetivo final primario de eficacia fue el compuesto de muerte cardiovascular, IAM, ACV, hospitalizaciones por angina inestable o revascularización coronaria. El objetivo final secundario de eficacia fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM y ACV. El objetivo final de seguridad fue la ocurrencia de eventos adversos, la incidencia de nueva diabetes o alteraciones cognitivas y el desarrollo de anticuerpos contra la molécula. La mediana de seguimiento fue de 2,2 años^(2,3).

Los resultados fueron presentados por el Dr. Marc Steven Sabatine, M.D., M.P.H., FACC y simultáneamente publicados en *The New England Journal of Medicine*, y mostraron que con respecto al placebo el tratamiento con evolocumab redujo significativamente el riesgo de padecer algún evento del objetivo primario combinado (9,8% evolocumab vs 11,3% placebo; hazard ratio (HR), 0,85; intervalo de confianza 95% (IC 95%), 0,79-0,92; $p < 0,001$) y del objetivo final secundario (5,9% vs 7,4%; HR 0,80; IC 95%, 0,73-0,88; $p < 0,001$)^(2,3).

El Dr. Sabatine destacó en su presentación que la significancia estadística de los *end points* combinados está dada por la reducción significativa en la tasa de IAM (4,4% vs 6,3%, HR 0,73, IC95% 0,65-0,82 $p < 0,01$), ACV (2,2% vs 2,6%, HR 0,79, IC95% 0,66-0,95 $p < 0,001$) y revascularización (7% vs 9,2%, RR 0,78, $p < 0,001$) sin diferencias en la mortalidad o las internaciones por angina inestable. En el punto de seguridad no hubo diferencias en la tasa de eventos adversos globales, deterioro neurocognitivo, nueva diabetes o generación de anticuerpos que neutralicen el efecto de evolocumab, con la excepción de las reacciones en el sitio de inyección, que fueron más frecuentes con evolocumab (2,1 frente a 1,6%)^(2,3).

Los resultados fueron consistentes entre los distintos subgrupos, incluyendo el subgrupo de pacientes en el cuartil más bajo para los niveles basales de LDL-c (mediana, 74 mg/dl (1,9 mmol por litro))^(2,3).

Los autores concluyen que la inhibición de PCSK9 con evolocumab en un contexto de tratamiento con estatinas disminuyó los niveles de LDL-c a una mediana de 30 mg/dl (0,78 mmol por litro) y redujo de forma segura y significativa el riesgo de eventos cardiovasculares. Estos hallazgos muestran que los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se benefician de la reducción de los niveles de LDL-c por

debajo de los objetivos actuales^(3,4).

En diálogo con el Dr. Peter Block, el Dr. Sabatine destacó que *“el tratamiento de evocolumab junto con estatinas disminuyó el LDL-c en un 59%, llevándolo a un promedio de 30 mg/dl, y con una reducción del objetivo primario de 15% y del secundario de 20%”*. Y aclaró: *“En cuanto a los efectos adversos, no hubo mayores diferencias entre el evocolumab y el grupo control, si bien todas las miradas estuvieron puestas en las reacciones de inmunogenicidad, el estudio FOURIER mostró que solo el 0,3% de los pacientes que recibieron evocolumab desarrollaron anticuerpos”*⁽⁵⁾.

En un editorial que acompaña la publicación del trabajo, el Dr. R. Dullaart destaca que FOURIER es un ensayo histórico dada la evidencia formal de que el tratamiento de inhibición de PCSK9 confiere un beneficio más allá de lo logrado por la reducción de lípidos per se. Sin embargo, cuestiona la corta duración del tratamiento y el riesgo que podría provocar la exposición prolongada a tan bajos niveles de LDL-c en la función neurocognitiva y en alterar el suministro celular de vitaminas⁽⁶⁾.

Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence On Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects EBBINGHAUS

Tras conocer los resultados de eficacia del ensayo FOURIER, una de las dudas que se plantean es la seguridad a mediano y largo plazo de las reducciones tan importantes que se consiguen en los niveles de colesterol, sobre todo en el campo de la afectación neurocognitiva. Las reducciones de LDL-c extracelular podrían generar un déficit de colesterol necesario a nivel central⁽⁷⁾.

Previendo estas dudas, en paralelo con el estudio FOURIER, se realizó el estudio EBBINGHAUS, justamente para evaluar la presencia o no de daño cognitivo durante el tratamiento con evolocumab comparado con el tratamiento clásico. Para ello, se evaluó a 1.974 pacientes con la realización del test neuropsicológico de Cambridge a los 3, 6, 9, 12 meses y a la finalización del estudio. Se evaluó la función ejecutiva, la memoria de trabajo, la función de memoria y el tiempo de reacción. También completaron un cuestionario para evaluar su cognición cotidiana antes, durante y al final del estudio. El 72% de los participantes fueron hombres con una edad media de 63 años y recibían tratamiento de intensidad moderada o alta con estatinas. Además, 75% había tenido un IAM antes del inicio del estudio y 20% había tenido un

ACV. El seguimiento medio fue de unos 20 meses⁽⁷⁾.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Robert P. Giugliano, MD, quien mostró que el cambio medio en el criterio de valoración primario de la función ejecutiva medido por el índice de estrategia de memoria de trabajo espacial fue de menos 0,29 con placebo y menos de 0,21 con evolocumab (p para no inferioridad < 0,0001). Los resultados para todos los criterios de valoración secundarios fueron similares para placebo y evolocumab. También fueron similares los informes de los pacientes a través del cuestionario y el investigador reportó eventos adversos cognitivos tanto para placebo como para evolocumab⁽⁸⁾.

En diálogo con el Dr. Peter Block, el Dr. Giugliano destacó: *“Los pacientes que alcanzaron valores muy bajos de LDL-c –menos de 25 mg/dl– tuvieron una función cognitiva similar a aquellos con valores más altos de LDL-c”,* agregando que estos hallazgos deberían *“permitir que los médicos se sientan más seguros sobre la adición de evolocumab a una estatina para lograr niveles muy bajos de LDL-c, sin preocuparse de que la memoria de los pacientes o el funcionamiento cognitivo se verán afectados”*⁽⁸⁾.

Estos resultados revolucionan el mundo de los lípidos y abren definitivamente la puerta para la indicación de estas moléculas, inicialmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular en prevención secundaria. Sin duda, fueron los estudios que generaron mayor repercusión en este Congreso ACC.

Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome - GEMINI-ACS-1

La doble antiagregación plaquetaria, aspirina sumada a un inhibidor P2Y12, es el tratamiento antitrombótico estándar tras un síndrome coronario agudo. Estudios realizados mostraron que la adición de un anticoagulante como rivaroxabán a la doble antiagregación aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas dos o más veces. La seguridad de una doble terapia con dosis bajas de rivaroxabán (en lugar de aspirina) y un inhibidor P2Y12 no ha sido evaluada en pacientes con síndrome coronario agudo⁽⁹⁾.

El estudio GEMINI-ACS-1 es un ensayo en fase 2, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, en el que participaron 371 centros de 21 países. Los pacientes eran aleatorizados en los primeros diez días de hospitalización tras un evento coronario (IAM o angina inestable),

después de recibir una dosis estable de clopidogrel o ticagrelor durante más de 48 horas, a dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) o aspirina (100 mg al día)⁽¹⁾. El objetivo primario fue valorar en ambos grupos la presencia de hemorragia clínicamente significativa, utilizando los criterios de TIMI *non-coronary artery bypass graft* (CABG)^(9,10).

Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal, sangrado activo, sangrado cerebral o gastrointestinal en el año previo, y los que recibían anticoagulación a largo plazo^(9,11).

Fueron incluidos 3.037 pacientes con una media de edad de 63 años, 75% hombres, media de seguimiento de 326 días; de ellos, 1.518 recibieron aspirina y 1.519 rivaroxabán. En cuanto al evento coronario, 89% presentó IAM y 11% angina inestable. La media de duración del tratamiento fue de 291 días⁽⁹⁾.

Con respecto al objetivo primario no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sangrados (total 154 pacientes (5%); 80 participantes (5%) de 1.519 vs 74 participantes (5%) de 1.518; HR 1,09 (95% IC 0,80-1,50); p=0,5840) y esto fue independiente del inhibidor P2Y12 utilizado (clopidogrel o ticagrelor)⁽⁹⁾. En lo que refiere a mortalidad debido a IAM, ACV, otra enfermedad cardiovascular, o trombosis del stent de la arteria tratada, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas (5% rivaroxabán vs 4,7% aspirina)^(9,11).

Con estos resultados, el estudio GEMINI-ACS-1 demostró que el tratamiento con rivaroxabán sumado a un fármaco antiplaquetario es seguro, mientras que para valorar la eficacia en cuanto a prevención de eventos isquémicos serán necesarios más estudios^(9,11).

El Dr. Ohman, uno de los autores del trabajo, concluyó durante la presentación del mismo en el Congreso ACC, que *“los resultados de este estudio son importantes porque fue el primer ensayo que demostró que el reemplazo de la aspirina por dosis bajas de rivaroxabán no presenta riesgo adicional de complicaciones hemorrágicas cuando se administra como terapia dual con una droga antiplaquetaria”*⁽¹¹⁾.

Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism: EINSTEIN CHOICE

El estudio EINSTEIN CHOICE, presentado por Phil S. Wells, MD, y publicado simultáneamente en el *New England Journal of Medicine*, trata de esclarecer si el rivaroxabán es superior a aspirina para el tratamiento tras un evento tromboembólico venoso (ETV). Este es el primer estudio que compara directamente dosis bajas de rivaroxabán y aspirina en esta

población en la que hay que sopesar el beneficio con respecto a la terapia continua. El patrocinador del ensayo fue Bayer Pharmaceuticals⁽¹²⁾.

Se trata de un ensayo clínico en fase III, aleatorizado y doble ciego, multicéntrico, en el que participaron 241 centros de 31 países. Se incluyó a 3.396 pacientes que habían completado 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante por un ETV, en los cuales se decidía continuar el tratamiento antitrombótico. Los pacientes tenían una edad promedio de 59 años y 55% eran hombres. Alrededor del 95% de los pacientes mostraban una cifra de filtrado glomerular estimado mayor a 50 ml/min. Cabe destacar que el 60% de los pacientes presentaban un evento tromboembólico provocado. Fueron aleatorizados para recibir 10 mg de rivaroxabán, 20 mg de rivaroxabán o 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día hasta por 12 meses. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en cuanto a las características basales de la población. Se hizo un análisis por intención de tratar⁽¹²⁾.

El objetivo primario de eficacia fue un evento tromboembólico recurrente sintomático fatal o no fatal, así como la muerte inexplicada en la que la embolia de pulmón no se hubiera podido descartar; el objetivo primario de seguridad fue sangrado mayor, definido por un descenso de la cifra de hemoglobina de 2 g/dl, necesidad de transfusión de dos o más concentrados de hematíes o que hubiera contribuido a la muerte del paciente⁽¹²⁾.

El objetivo primario de eficacia ocurrió en 17 de 1.107 pacientes en tratamiento con rivaroxabán 20 mg (1,5%), en 13 de 1.127 pacientes (1,2%) en tratamiento con rivaroxabán 10 mg y en 50 de 1.131 pacientes en tratamiento con aspirina (4,4%). El HR para rivaroxabán 20 mg versus aspirina fue 0,34, IC 95% 0,20-0,59; $p < 0,001$. Para el grupo de rivaroxabán 10 mg versus aspirina fue de 0,26, IC 95% 0,14-0,47; $p < 0,001$. Las tasas de sangrado mayor fueron 0,5% en el grupo que recibió tratamiento con rivaroxabán 20 mg; 0,4% en el grupo tratado con rivaroxabán 10 mg, y 0,3% en el grupo con aspirina. El criterio principal de valoración compuesto, consistente en ETV recurrente, IAM, ACV, embolia sistémica, también se redujo significativamente en los grupos que recibieron rivaroxabán⁽¹²⁾.

En conclusión, el riesgo de un ETV recurrente en pacientes con un evento previo fue significativamente menor en el grupo tratado con rivaroxabán, tanto con la dosis de 20 mg como con la de 10 mg, sin un aumento significativo de la tasa de sangrados⁽¹²⁾.

Según el Dr. Joerg Herrmann *"el ensayo EINSTEIN-CHOICE demostró que los pacientes con ETV se benefician de una anticoagulación prolongada, y el rivaroxabán 10 mg al día parece tener el mejor equilibrio en términos de eficacia y seguridad en comparación con la*

aspirina. Estos resultados también están alineados con el ensayo AMPLIFY-EXT, publicado hace cuatro años, que mostró que la anticoagulación prolongada (12 meses) con apixabán 2,5 mg al día o 5 mg al día es segura y eficaz en comparación con el placebo para la prevención de ETV recurrentes. Obviamente, una pregunta abierta ahora es en relación con el momento de detener la terapia. Ambos, EINSTEIN-CHOICE y AMPLIFY-EXT no muestran una meseta sólida en los grupos de comparación, lo que sugiere que puede ser necesario continuar con la anticoagulación más allá del tiempo especificado en estos ensayos⁽¹³⁾.

En el blog Cardiología hoy, de la Sociedad Española de Cardiología, el Dr. Daniel Enríquez Vázquez resalta algunos interesantes aspectos sobre el estudio. Destaca que *“se trata de un estudio que aporta información nueva en un campo de gran interés para la práctica habitual, dado que el ensayo arroja evidencia en cuanto a la seguridad en el empleo de rivaroxabán como prolongación del tratamiento antitrombótico en pacientes en riesgo. Asimismo, en este estudio se incluyen pacientes con fenómenos tromboticos secundarios, no solamente con tromboembolia no provocada como el estudio previo AMPLIFY-EXT, en el que se empleaba apixabán a dosis bajas”*. Además, entre sus críticas, destaca que el estudio no aporta datos en el uso del fármaco en pacientes con cáncer, que la edad de los pacientes fue de menos de 60 años de media, suponiendo un perfil de paciente joven, y, por último, que el estudio no presenta potencia suficiente para mostrar la no inferioridad de la dosis de rivaroxabán de 10 mg frente a la dosis mayor de 20 mg, lo que supone una limitación. Su conclusión es que *“este estudio aporta nueva información interesante, con evidencia sólida para el empleo de rivaroxabán en el tratamiento extendido de la trombosis venosa, sabiendo que el riesgo de complicaciones hemorrágicas fue similar al de la aspirina, suponiendo un nuevo paso en la evidencia de los anticoagulantes de acción directa en la práctica clínica habitual⁽¹⁴⁾*.

Effect of Moderate-Intensity Exercise Training on Peak Oxygen consumption in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. A Randomized Clinical Trial -Reset HCM

Este estudio fue presentado el 17 de marzo por la Dra. Sara Saberi, MD, MS.

Actualmente se desconoce si existe un aumento del riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH) durante el

ejercicio recreativo. Las recomendaciones de ejercicio constituyen un reto debido a la preocupación por desencadenar arritmias ventriculares y aún no se ha establecido su beneficio en esta población. Las guías americanas y europeas basadas en opinión de expertos no están de acuerdo en la seguridad del ejercicio de intensidad moderada^(15,16).

En la práctica clínica a menudo se desalienta a los pacientes con MCH a que participen en actividades físicas y los datos indican que los pacientes con MCH son menos activos que la población general de Estados Unidos y la mayoría reporta reducción de actividades luego del diagnóstico⁽¹⁷⁾. El ejercicio se ha asociado con mejoría en la supervivencia y morbimortalidad en la población general⁽¹⁸⁻²¹⁾.

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia del ejercicio de intensidad moderada en pacientes con MCH. Se llevó a cabo entre abril de 2010 y octubre de 2015 en dos centros médicos académicos de Estados Unidos (University of Michigan Health System y Stanford University Medical Center) e incluyó a 136 pacientes con MCH⁽²²⁾.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para someterse a un entrenamiento de ejercicio de intensidad moderada durante 16 semanas (n = 67) o actividad habitual (n = 69). Los grupos fueron estratificados de acuerdo a edad (18-29, 30-50, >50 años), sexo, y presencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (gradiente pico <30 mmHg o ≥30 mmHg). En cuanto a las características de la población, ambos grupos fueron similares: edad media 50 años, sexo femenino 42%, en grupo de actividad habitual 40,6% y en grupo de ejercicio 43,3%.

El ejercicio consistió en un programa de entrenamiento estructurado, prescrito individualmente, sustentado en la reserva de la frecuencia cardíaca basal derivada de la prueba de ejercicio cardiopulmonar. La actividad recomendada fue caminar, correr, nadar, realizar ciclismo y usar elíptico. Se incluyeron pacientes con presencia de hipertrofia ventricular izquierda inexplicada ≥ 15 mm en cualquier segmento de pared y edad entre 18-80 años. Fueron excluidos aquellos pacientes con historia de arritmias ventriculares asociadas al ejercicio o síncope, procedimiento de reducción septal reciente (< 3 meses) o planificado o implante de CDI, respuesta de presión arterial hipotensora (caída en la presión arterial sistólica > 20 mmHg) en la prueba de ejercicio previo, fracción de eyección < 55%, clase IV de la New York Heart Association, y no estar dispuesto a abstenerse a la realización de deportes de competición⁽²²⁾.

Se consideró como objetivo primario el cambio en el consumo de oxígeno (VO₂) pico basal a las 16 semanas.

Los objetivos secundarios fueron cambios en la hipertrofia ventricular izquierda y función ventricular, tamaño de la cicatriz en resonancia magnética cardíaca (RMC), péptido natriurético tipo B (BNP), grado de

obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, y medidas de calidad de vida⁽²²⁾.

A las 16 semanas el cambio en el consumo pico promedio de oxígeno fue +1,35 (IC de 95%, 0,50 a 2,21) ml/kg/min entre los participantes en el grupo de entrenamiento y +0,08 (IC de 95%, -0,62 a 0,79) ml/kg/min entre los participantes en el grupo de actividad habitual (diferencia entre grupos, 1,27 (IC de 95%, 0,17 a 2,37), $p = 0,02$). No hubo episodios de arritmia ventricular sostenida, paro cardíaco repentino, choque desfibrilador apropiado o muerte en ninguno de los grupos. Tampoco se observaron cambios en la morfología cardíaca, en los gradientes del tracto de salida del ventrículo izquierdo o en el BNP ($p > 0,05$). Se evidenció una mejoría significativa en la escala de funcionamiento físico del Short Form-36 (diferencia entre grupos 8,2, IC 95% 2,6-13,7, $p = 0,004$) y una reducción significativa de la carga de extrasistolia ventricular prematura (PVC) (diferencia entre grupos $p = 0,04$)⁽²²⁾.

En conclusión, el estudio mostró que el ejercicio de intensidad moderada comparado con la actividad habitual aumenta de forma significativa la capacidad de ejercicio a las 16 semanas, con aumento absoluto en el VO_2 máximo de 6%. No se registraron eventos adversos importantes ni diferencias entre los grupos en arritmias no fatales o remodelación cardíaca. Se evidenciaron mejoras en la calidad de vida en el grupo de ejercicio⁽²²⁾.

En la práctica clínica a los pacientes con MCH se les desaconseja realizar actividad física. Si bien puede ser necesario un ensayo más amplio con seguimiento más prolongado para evaluar los puntos finales de seguridad, este estudio constituye una orientación válida de prescripción de actividad física para los médicos que siguen a los pacientes con MCH. Destacamos que este estudio incluyó a pocos pacientes con características de alto riesgo tales como gradiente obstructivo significativo en reposo, MCH sintomática o carga alta de aumento tardío de gadolinio en la resonancia magnética. Tampoco aborda la idoneidad de los pacientes con MCH para participar en deportes de alta intensidad y competitivos⁽²²⁾.

Bibliografía

1. **ACC.** 17 Meeting Coverage Page (Internet). Washington: ACC; 2017 (consulta 20 Jul 2017).
Disponible en: http://www.acc.org/acc2017?_ga=2.206916432.294285564.1497807906-1714265670.1431007100
2. **Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott**

SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (18):1713-22 DOI: 10.1056/NEJMoa1615664

3. **Fourier (Internet)**. Washington: ACC;2017 (consulta 21 Jul 2017). Disponible en: <http://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=2E7090E270C74B578C4F4A373DEFE9B5>

4. **Sabatine MS**. Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk – FOURIER (Internet). Washington: ACC;2017 (consulta 21 Jul 2017). Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/03/16/00/46/fourier>

5. **Block PC, Sabatine MS**. FOURIER (Internet). Washington: ACC;2017 (consulta 21 Jul 2017). Disponible en: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/03/10/19/18/video-interview-fourier-acc-2017?w_nav=LC

6. **Dullaart RPF**. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2017; 376(18): 1790-1. doi: 10.1056/NEJMe1703138.

7. **Giugliano RP**. Dr. Robert P. Giugliano on the results of the EBBINGHAUS Evolocumab Cognitive Study(Internet). Washington: ACC;2017 (consulta 21 Jul 2017). Disponible en <http://www.ajmc.com/conferences/acc-2017/dr-robert-p-giugliano-on-the-results-of-the-ebbinghaus-evolocumab-cognitive-study>

8. **Giugliano RP**. EBBINGHAUS: no effect on neurocognition with Evolocumab (Internet). Washington: ACC;2017 (consulta 21 Jul 2017). Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/03/13/17/44/sat-8am-ebbinghaus-cognitive-study-of-patients-enrolled-in-fourier-acc-2017#sthash.MEov9cko.dpuf>

9. **Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, et al**. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2017 May 6; 389(10081): 1799-808. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30751-1

10. **Brauser D**. GEMINI-ACS-1: Rivaroxaban no aumenta la hemorragia en comparación aspirina en el síndrome coronario agudo. (Internet). Washington: ACC;2017. (consulta 20 Jun 2017). Disponible en: <http://espanol.medscape.com/verarticulo/5901344>.

11. Rivaroxaban + antiplatelet therapy does not increase bleeding complications Post ACS (Internet). Washington: ACC;2017 (consulta 20 Jun 2017). Disponible en: http://www.practiceupdate.com/c/50963/32/2/?elsca1=emc_conf_ACC2017Post-1&elsca2=email&elsca3=practiceupdate_cardio&elsca4=201721_ACC2017Post-

- 1&elsca5=conference&rid=OTA4MjI5MTU0OTUS1&lid=10332481
12. **Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al.** Rivaroxaban or Aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376 (13):1211-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518.
 13. **Herrmann J.** ACC 2017: Dr. Joerg Herrmann reports in on EINSTEIN-CHOICE (Internet). Washington: ACC; 2017 (consulta 20 Jun 2017). Disponible en: http://www.practiceupdate.com/c/50954/32/2/?elsca1=emc_conf_ACC2017Post-1&elsca2=email&elsca3=practiceupdate_cardio&elsca4=201721_ACC2017Post-1&elsca5=conference&rid=OTA4MjI5MTU0OTUS1&lid=10332481
 14. **Vázquez DE.** Cardiología hoy Blog. Tratamiento extendido de trombosis venosa: ¿rivaroxabán o aspirina? (Internet). Washington: ACC. 2017 Jun- (consulta 21 Jun 2017). Disponible en <http://secardiologia.es/multimedia/blog/8634-tratamiento-extendido-de-fenomenos-tromboticos-venosos>
 15. **Pelliccia A, Corrado D, Bjornstad HH, Panhuyzen-Goedkoop N, Urhausen A, et al.** Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13(6): 876-85.
 16. **Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, Deal BJ, et al.** Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 109(22): 2807-2816
 17. **Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, et al.** Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013; 111(7): 1034-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.018.
 18. **Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A, Narayan P, Manolis A, et al.** Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation* 2008; 117(5): 614-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734764
 19. **Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB.** The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med.* 1993; 328(8): 538-45.
 20. **Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW III, HaskellW, Lee IM.** Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011; 124(7): 789-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710
 21. **Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF.** Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc*

Prev Rehabil. 2008;15(3):247-57.

doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f232ac.

22. **Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, Hornsby W, Agarwal P, Attili A, et al.** Effect of moderate-intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 317(13):1349-57. doi: 10.1001/jama.2017.2503