

Lo mejor del Congreso 2018 de la American Heart Association

Dras. Agustina Bonino¹, Florencia Cristar²

Resumen

El Congreso de la American Heart Association 2018 tuvo lugar en la ciudad de Chicago, Illinois, del 10 al 12 de noviembre. Contó con múltiples novedades, se presentaron tres nuevas guías de recomendaciones (abordaje de las bradicardias y trastornos de conducción, actividad física, y tal vez la más esperada, la nueva guía de tratamiento de las dislipemias). Al revisar las recomendaciones de 2013, los expertos norteamericanos introdujeron varios cambios, el más importante de los cuales quizá sea disminuir la trascendencia que se le da al cálculo del riesgo a diez años para volver a enfocarse en la meta de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), bajo la premisa de que cuanto más bajo, mejor. 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.

- Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial-REDUCE - IT.
- Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease - VITAL.
- Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the PIONEER-HF Randomized Controlled Trial.
- Pre-hospital Resuscitation Intra-arrest Cooling Effectiveness Survival Study-the PRINCESS Trial.

Palabras clave: CONGRESOS
CARDIOLOGÍA
REDUCE-IT
VITAL
PIONEER-HF
PRINCESS TRIAL
HIPERTRIGLICERIDEMIA
VITAMINA D
SACUBITRIL-VALSARTÁN
HIPOTERMIA

The best of the 2018 American Heart Association Meeting

Summary

The American Heart Association 2018 Congress was held in the city of Chicago, Illinois, from November 10 to 12. There were many news, three new recommendations guidelines were presented (approach to bradycardia and driving disorders, physical activity, and perhaps the most anticipated, the new treatment guide for dyslipidemia). In reviewing the 2013 recommendations, US experts introduced several changes, the most important of which may be to reduce the significance of the 10-year risk calculation to refocus on the LDL goal, under the premise of that the lower, the better.

We will make a brief summary of some of the main scientific papers presented during this event that will undoubtedly have an important influence in the near future of global cardiology.

- Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial - REDUCE -IT.
- Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease -VITAL.
- Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the PIONEER-HF Randomized Controlled Trial.

1. Ex-editora asociada de la Revista Uruguaya de Cardiología.

2. Editora asociada de la Revista Uruguaya de Cardiología

Correspondencia: Dra. Agustina Bonino. Correo electrónico: agusbonino@gmail.com

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Feb 14, 2019; aceptado Feb 19, 2019

- Pre-hospital Resuscitation Intra-arrest Cooling Effectiveness Survival Study - the PRINCESS Trial.

Key words: CONGRESSES
CARDIOLOGY
REDUCE-IT
VITAL
PIONEER-HF
PRINCESS TRIAL
HYPERTRIGLICERIDEMIA
VITAMIN D
SACUBITRIL-VALSARTÁN
HYPOTHERMIA

O melhor do Congresso 2018 da American Heart Association

Resumo

O Congresso da American Heart Association 2018 foi realizado na cidade de Chicago, Illinois, de 10 a 12 de novembro. Havia muitos novos recursos, três novos guias de recomendações foram apresentados (abordagem para bradicardia e transtornos de direção, atividade física e talvez o mais aguardado, o novo guia de tratamento para dislipidemia). Ao rever as recomendações de 2013, os especialistas norte-americanos introduziram várias mudanças, a mais importante das quais pode ser reduzir a significância do cálculo do risco de 10 anos para reorientar a meta de LDL, sob a premissa de que quanto menor, melhor.

Faremos um breve resumo de alguns dos principais trabalhos científicos apresentados durante este evento que, sem dúvida, terão uma influência importante no futuro próximo da cardiologia global.

- Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial - REDUCE-IT.
- Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease - VITAL.
- Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the PIONEER-HF Randomized Controlled Trial.
- Pre-hospital Resuscitation Intra-arrest Cooling Effectiveness Survival Study - the PRINCESS Trial.

Palavras chave: CONGRESSOS
CARDIOLOGIA
REDUCE-IT
VITAL
PIONEER-HF
PRINCESS TRIAL
HIPERTRIGLICERIDEMIA
VITAMINA D
SACUBITRIL-VALSARTÁN
HIPOTERMIA

Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial - REDUCE-IT

Es sabido que los pacientes con hipertrigliceridemia tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos y también que el ácido acetileicosapentanoico (EPA) disminuye los niveles de triglicéridos (TG). Con el fin de determinar si dicha sustancia tiene efecto en los eventos isquémicos se diseñó este trabajo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego^(1,2).

Se incluyeron pacientes mayores de 45 años con enfermedad cardiovascular establecida o mayores de 50 años con diabetes y otro factor de riesgo que estuvieran bajo tratamiento estable con estatinas por cuatro semanas y mantuvieran niveles de TG entre 150 y 499 mg por decilitro (mg/dl) (1,52 y 5,63

mmol por litro) y niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) entre 41 y 100 mg/dl (1,06 y 2,59 mmol por litro). Los participantes fueron aleatorizados a recibir 2 g de EPA dos veces al día (dosis diaria 4 g) o placebo.

El objetivo primario evaluado fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, revascularización coronaria o angina inestable. El objetivo secundario fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal, o ACV no fatal.

Los resultados fueron presentados por el principal investigador, el Dr. Deepak L. Bhatt, MD (Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts), el 10 de noviembre y publicados en *The New English Journal of Medicine*⁽³⁾.

Un total de 8.179 pacientes fueron seleccionados con una mediana de seguimiento de 4,9 años. El 70,7% estaba en prevención secundaria de eventos cardiovasculares, 6,4% recibía ezetimibe, 94% recibía tratamiento de moderada o alta intensidad con estatinas, 59% eran diabéticos, los niveles medios de TG basales: 216 mg/dl; de LDL: 75 mg/dl; de lipoproteínas de alta densidad (HDL): 40 mg/dl; de proteína C reactiva de alta sensibilidad: 2,2 mg/l^(2,3).

El objetivo primario ocurrió en 17,2% de los pacientes del grupo que recibió EPA, en comparación con el 22,0% en el grupo placebo (HR 0,75; IC95%, 0,68-0,83; p<0,001). Las tasas de eventos correspondientes al objetivo secundario fueron 11,2% grupo EPA vs 14,8% grupo placebo (HR 0,74; IC95%, 0,65-0,83; p<0,001)^(2,3).

Las tasas de otros eventos isquémicos preespecificados en el objetivo secundario también fueron menores en el grupo bajo tratamiento, incluyendo la tasa de muerte cardiovascular (4,3% vs 5,2%; HR 0,80; IC95%, 0,66-0,98; p=0,03). Sin embargo, más pacientes fueron hospitalizados por fibrilación auricular o flutter en este grupo (3,1% vs 2,1%, p=0,004). En cuanto a sangrados mayores no hubo diferencias significativas: 2,7% en grupo EPA vs 2,1% en grupo placebo (p=0,06)^(2,3).

El Dr. Deepak, en diálogo con Peter Block, enfatizó que una dosis diaria de 4 g de un aceite de pescado purificado (EPA) reduce hasta 25% los eventos cardiovasculares en los pacientes seleccionados y estos resultados son asombrosos⁽³⁾.

En una entrevista con *Medscape Medical News*, el coinvestigador Dr. Christie Ballantyne, MD (Baylor College of Medicine, Houston, Texas) dijo que era de suma importancia entender la población seleccionada en este estudio: "El 70% de los pacientes estaba en prevención secundaria y el 30% restante tenía un alto riesgo cardiovascular en prevención primaria (diabetes y un factor de riesgo adicional). Todos los pacientes tenían TG basales mayores a 150 mg/dl bajo tratamiento con estatinas. Esto marca una gran diferencia con otros estudios". Y agregó: "Es difícil de creer que en esta era de la medicina ningún estudio previamente evaluó específicamente si disminuir el nivel de TG era beneficioso"⁽⁴⁾.

Ballantyne destacó que "este estudio fue diseñado para alcanzar un poder de reducción del riesgo relativo de 15% y se alcanzó una reducción de 25%, cuando excedes el objetivo propuesto, los resultados son excitantes"^(4,5).

Actualmente la empresa Amarin comercializa este producto bajo la marca Vascepa, la cual está aprobada para el uso en pacientes con hipertrigliceridemia mayor a 500 mg/dl. Veremos próximamente si la US Food and Drug Administration amplía su indicación de acuerdo a los resultados del REDUCE-IT⁽⁴⁾.

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease-VITAL

No está claro si el suplemento de vitamina D reduce el riesgo de cáncer o enfermedad cardiovascular y la información derivada de estudios aleatorizados es escueta. Con el objetivo de poner luz en este tema se desarrolló un estudio aleatorizado, controlado con placebo en un diseño factorial dos por dos, de vitamina D 3 (colecalfiferol) a dosis de 2.000 UI por día y ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) a dosis de 1 g por día para la prevención de cáncer o enfermedad cardiovascular en hombres ≥50 años y mujeres ≥55 años en Estados Unidos^(6,7).

El objetivo primario fue la aparición de cáncer de cualquier tipo y eventos cardiovasculares mayores (un compuesto de IAM, ACV, o muerte por cualquier causa). El objetivo secundario incluyó cáncer en localizaciones específicas, muerte por cáncer, y otros eventos cardiovasculares^(6,7).

El estudio fue presentado por Joann Elisabeth Manson, MD, PHD, el pasado 10 de noviembre, y

contó con el auspicio del National Institute of Health y las empresas Pharmavite, Pronova, BioPharma y BASF^(6,7).

Un total de 25.871 participantes (5.106 de raza negra) en prevención primaria fueron aleatorizados en dos grupos. Grupo A: vitamina D3 (dosis de 2.000 UI al día, n = 12.927) o placebo (n = 12.944). Grupo B: omega 3 (1 g por día de cápsulas de aceite de pescado, n = 12.933) o placebo (n = 12.938)^(6,7).

Durante una mediana de seguimiento de 5,3 años, el cáncer se diagnosticó en 1.617 participantes del grupo A (793 en el grupo vitamina D y 824 en el grupo placebo; HR 0,96; IC95%, 0,88-1,06; p=0,47). Un evento cardiovascular mayor ocurrió en 805 participantes (396 en el grupo vitamina D y 409 en grupo placebo; HR 0,97; IC95%, 0,85-1,12; p=0,69). Respecto a los objetivos secundarios, los HR fueron: muerte por cáncer (341 casos), 0,83 (IC95%, 0,67-1,02); para cáncer de mama, 1,02 (IC95%, 0,79-1,31); para cáncer

de próstata, 0,88 (IC95%, 0,72-1,07); para cáncer colorectal, 1,09 (IC95%, 0,73-1,62); para el compuesto de eventos cardiovasculares mayores y revascularización coronaria, 0,96 (IC95%, 0,86-1,08); IAM, 0,96 (IC95%, 0,78-1,19); ACV, 0,95 (IC95%, 0,76-1,20), y para muerte de causa cardiovascular, 1,11 (IC95%, 0,88-1,40). Para el análisis de muerte por cualquier causa (978), el HR fue 0,99 (IC95%, 0,87-1,12). No existió aumento del riesgo de hipercalcemia ni otros efectos adversos⁽⁶⁾.

Respecto al grupo B, un evento cardiovascular mayor ocurrió en 386 participantes bajo tratamiento con omega 3 y 419 en el grupo placebo (HR 0,92; IC95%, 0,80-1,06; $p=0,24$). El cáncer invasivo fue diagnosticado en 820 participantes bajo tratamiento con omega 3 y en 797 en el grupo placebo (HR 1,03; IC95%, 0,93-1,13; $p=0,56$). Respecto a los objetivos

secundarios, los HR fueron: para el compuesto de eventos cardiovasculares mayores, 0,93 (IC95%, 0,82-1,04); IAM, 0,72 (IC95%, 0,59-0,90); ACV, 1,04 (IC95%, 0,83-1,31); muerte de causa cardiovascular, 0,96 (IC95%, 0,76-1,21); muertes por cáncer (341 casos), 0,97 (IC95%, 0,79-1,20). Para el análisis de muerte por cualquier causa (978 muertes), el HR fue 1,02 (IC95%, 0,90-1,15). Tampoco existió aumento del riesgo de sangrados ni otros efectos adversos⁽⁷⁾.

Los autores concluyeron que ni la suplementación con vitamina D ni con ácidos grasos omega 3 dio lugar a una menor incidencia de cáncer invasivo o eventos cardiovasculares^(6,7).

En diálogo con Peter Block, la Dra. Joann Manson enfatizó que si bien el resultado del estudio fue negativo en prevención primaria, la investigación debe continuar⁽⁸⁾.

Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the PIONEER-HF Randomized Controlled Trial

El estudio presentado por el Dr. Eric J. Velázquez tuvo como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia del uso de sacubitril-valsartán en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda (ICA) descompensada; información que era desconocida hasta el momento^(9,10).

Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes ingresados por ICA descompensada con fracción de eyección reducida ($FEVI \leq 40\%$), comparando el efecto del tratamiento con sacubitril-valsartán vs enalapril en la concentración del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)⁽⁹⁾.

Desde mayo de 2016 a mayo de 2018 se incluyeron 881 pacientes provenientes de 129 centros de Estados Unidos. Después de la estabilización hemodinámica, 440 pacientes fueron asignados al azar para recibir sacubitril-valsartán (dosis objetivo 97 mg de sacubitril con 103 mg de valsartán dos veces al día) y 441 pacientes recibieron enalapril (dosis objetivo 10 mg dos veces al día). Se definió como estabilidad hemodinámica el mantenimiento de una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 100 mmHg, sin aumentar la dosis de diuréticos intravenosos ni requerir vasodilatadores intravenosos durante las 6 horas previas y no haber administrado inotrópicos durante las 24 horas precedentes⁽⁹⁾.

Los pacientes se enrolaron con una mediana de 68 horas después del ingreso hospitalario. Al momento del inicio de la terapia existía una incidencia alta de elementos congestivos (61,7% edema periférico y 32,9% estertores crepitantes). La mediana de la PAS

fue de 118 mm Hg y el 23,4% de los pacientes presentó una PAS < 110 mmHg. La mediana de concentración de NT-proBNP fue de 4.812 pg/ml y la mediana de la concentración de BNP fue de 1.063 pg/ml. Durante la hospitalización y antes de la aleatorización, 814 (93,0%) pacientes recibieron furosemide intravenoso, 97 (11,0%) ingresaron en una unidad de cuidados intensivos y 68 (7,7%) recibieron inotrópicos. La mediana de días de hospitalización fue de 5,2. El seguimiento fue de ocho semanas^(9,10).

El objetivo primario de eficacia fue el cambio proporcional promediado en la concentración de NT-proBNP desde el inicio hasta las semanas 4 y 8.

La concentración de NT-proBNP disminuyó en ambos grupos de tratamiento. La reducción promediada en el tiempo de la concentración de NT-proBNP fue significativamente mayor en el grupo sacubitril-valsartán que en el grupo enalapril. La relación de la media geométrica de los valores obtenidos en las semanas 4 y 8 del valor de referencia fue de 0,53 en el grupo sacubitril-valsartán vs 0,75 en el grupo enalapril (cambio porcentual -46,7% vs -25,3%; con sacubitril-valsartán vs enalapril, HR 0,71; IC95%, 0,63-0,81; $p < 0,001$). La mayor reducción en la concentración del NT-proBNP con sacubitril-valsartán fue evidente desde la semana 1 (tasa de cambio 0,76; IC 95%, 0,69-0,85)⁽⁹⁾.

El objetivo de seguridad fueron las tasas de empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia, síntomas de hipotensión y angioedema, que no difirieron significativamente entre los dos grupos⁽⁹⁾.

Los autores concluyen que en los pacientes con IC y fracción de eyección reducida que fueron hospitalizados por ICA descompensada, el inicio de sacubitril-valsartán condujo a una mayor reducción en la concentración de NT-proBNP versus la terapia con enalapril. La incidencia de empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema no difirió significativamente entre ambos grupos⁽⁹⁾.

El Dr. Larry A. Allen, especialista en insuficiencia cardíaca de la Universidad de Colorado (Denver), predijo que este será un estudio que cam-

biará la práctica clínica. *“Había necesidad de un estudio como PIONEER en la IC”,* y destacó: *“Toda la información actual se refiere a pacientes ambulatorios, pero, en realidad, las acciones destinadas al cuidado de los pacientes con IC transcurren, en gran medida, en el hospital”*. El 70% de la atención brindada en Estados Unidos a pacientes con IC se realiza en el ámbito hospitalario. *“Estos pacientes constituyen un público cautivo en ese momento y la transición de pacientes hospitalizados a pacientes ambulatorios es frágil”,* dijo el Dr. Allen⁽¹¹⁾.

Pre-hospital Resuscitation Intra-arrest Cooling Effectiveness Survival Study - the PRINCESS Trial

El pasado 11 de noviembre, el Dr. Per Nordberg, del Karolinska Institute de Estocolmo, fue el encargado de presentar este novedoso trabajo^(12,13).

Como antecedentes, el investigador principal destacó el hecho de que la hipotermia protege el cerebro en el paro cardíaco y que los datos experimentales en animales muestran que “cuanto antes, mejor”. Además, refirió que la mayoría de los estudios se basan en el enfriamiento en el medio hospitalario y actualmente el enfriamiento pre-hospitalario con fluidos no es hemodinámicamente seguro⁽¹⁴⁾.

El enfriamiento por evaporación transnasal (RhinoChill) es un método no invasivo, fácil de usar, de iniciación temprana, que implica el enfriamiento del cerebro y proporciona un enfriamiento continuo sin carga de volumen^(13,14).

El propósito fue estudiar el efecto del enfriamiento por evaporación transnasal intraparo cardíaco y la supervivencia neurológica intacta en pacientes con paro cardíaco extrahospitalario⁽¹⁴⁾.

En el ensayo participaron centros de siete países europeos (desde 2010 a 2018), se asignaron al azar a 677 pacientes al protocolo de enfriamiento temprano o a hipotermia hospitalaria estándar. El análisis final evaluó 671 pacientes: 337 en el grupo de intervención y 334 en el grupo de control. En el grupo de intervención se inició la técnica de enfriamiento transnasal durante la reanimación cardiopulmonar, en sus hogares o en la ambulancia⁽¹³⁾.

La eficacia del enfriamiento se evaluó analizando el tiempo que demoraron en llegar a la temperatura objetivo (34 °C): el grupo intervenido lo alcanzó en 101 minutos versus el grupo control que lo hizo en 182 minutos ($p=0,001$)⁽¹⁴⁾.

Para la evaluación neurológica se utilizó una escala de categorización del desempeño cerebral (CPC, por su sigla en inglés), que puntuaba de 1 a 5;

el puntaje 1 correspondía a un buen desempeño cerebral y 5 a muerte cerebral⁽¹³⁾.

El objetivo primario fue la supervivencia con CPC 1-2 a los 90 días. El estudio mostró que la tasa de supervivencia a 90 días con buen resultado neurológico fue de 16,6% en el grupo de intervención en comparación con 13,5% en el grupo de control, una diferencia no significativa ($p=0,26$)⁽¹³⁾.

Durante la exposición, el Dr. Nordberg refirió que *“se podría ver una señal o una tendencia clínica hacia un mejor resultado neurológico en pacientes con fibrilación ventricular (FV)”*. El 34,8% del grupo de intervención frente al 25,9% del grupo control sobrevivió con CPC 1-2 a los 90 días, esto fue una diferencia relativa del 25%, pero no significativa ($p=0,11$)^(13,14).

En términos de recuperación neurológica completa (CPC 1), las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron mayores y significativas en pacientes con FV: ocurriendo 32,6% vs 20% a favor del grupo intervenido ($p=0,002$)^(13,14).

En cuanto a la seguridad, las tasas de complicaciones cardiovasculares (FV, shock cardiogénico, edema pulmonar y necesidad de fármacos vasopresores) fueron similares en ambos grupos; solo el grupo de intervención tuvo tasas bajas de problemas relacionados con la nariz, como hemorragia nasal^(13,14).

Los investigadores concluyen que la estrategia terapéutica es hemodinámicamente segura, alcanzando más rápido la temperatura objetivo. La diferencia en el objetivo primario no fue estadísticamente significativa, aunque se mostró una tendencia hacia un mejor resultado en los pacientes con FV. Este grupo de pacientes tuvo una mayor tasa de recuperación neurológica completa (CPC 1)⁽¹⁴⁾.

En la discusión acerca del estudio, el Dr. Christopher B. Granger de la Universidad de Duke, ob-

servó que el ensayo fue bien realizado y confirmó que los pacientes pueden enfriarse rápidamente durante o inmediatamente después de un paro cardíaco. “Pero todavía no sabemos si esto tiene una mejora significativa en los resultados clínicos”, advirtió. Un punto fuerte del trabajo es su tamaño, particularmente “en un escenario muy desafiante”, agregó el Dr. Granger. Pero cuestionó el potencial beneficio neurológico en pacientes con FV, “dado que al no lograrse una reducción significativa en el objetivo primario, el análisis de subgrupos puede no ser confiable”⁽¹³⁾.

Bibliografía

1. **American Heart Association.** Science News. Scientific sessions 2018 November 10-12 Chicago, Illinois. Disponible en: https://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316934_Science-News-Scientific-Sessions-2018.jsp. [Consulta: Febrero 10 2019].
2. **Bhatt D, Steg P, Miller M, Brinton E, Jacobson T, Ketchum S, et al.** Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
3. **Block P.** Video: REDUCE-IT: video interview. Dr. Peter Block interviews presenter Dr. Deepak Bhatt regarding results of the REDUCE-IT trial. En: AHA 2018. Annual Scientific Sessions. Chicago, IL, November 12, 2018. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/11/08/08/44/video-reduce-it-aha-2018>. [Consulta: Febrero 10 2019].
4. **Bhatt D.** Reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl—intervention trial REDUCE-IT. En: AHA 2018. Annual Scientific Sessions. Chicago, IL, November 12, 2018. Disponible en: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/11/08/22/48/reduce-it?utm_campaign=accupdate_aha18&utm_medium=email_newsletter&utm_source=accupdate&utm_content=20181110. [Consulta:Febrero 12 2019].
5. **Hughes S.** REDUCE-IT: 25% reduction in MACE with high-dose EPA. En: Medscape Medical News. September 25, 2018. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/902478#vp_2. [Consulta:Febrero 12 2019].
6. **Manson J, Cook N, Lee I, Christen W, Bassuk S, Mora S, et al.** Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(1):33-44.
7. **Manson J, Cook N, Lee I, Christen W, Bassuk S, Mora S, et al.** Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(1):23-32.
8. **Block P.** VITAL: video interview. Dr. Peter Block interviews presenter Dr. JoAnn Manson regarding the results of vitamin D and omega-3 supplementation in the primary prevention of CVD and cancer. En: AHA 2018. Annual Scientific Sessions. Chicago, IL, November 12, 2018. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=gcf_Mp6JScE. [Consulta: Febrero 10 2019].
9. **Velazquez E, Morrow D, DeVore A, Duffy C, Ambrosy A, McCague K, et al.** Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019; 380(6):539-48.
10. **Velázquez E.** Comparison of sacubitril-valsartan versus enalapril on effect on NT-proBNP in patients stabilized from an acute heart failure episode PIONEER-HF. En: AHA 2018. Annual Scientific Sessions. Chicago, IL, November 11, 2018. Disponible en: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/11/10/01/50/pioneer-hf?_ga=2.76441941.1760749709.1549591518-788539584.1549591518. [Consulta: Febrero 10 2019].
11. **Jancin B.** PIONEER-HF called “practice changing” for acute decompensated heart failure. En: Chest Physician November 12, 2018. Disponible en: <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/184290/heart-failure/pioneer-hf-called-practice-changing-acute-decompensated>. [Consulta: Febrero 12 2019].
12. **American Heart Association.** Late –breaking science: scientific sessions 2018. Chicago, IL, November 12, 2018 Disponible en: https://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_442723_Late-Breaking-Clinical-Trials.jsp [Consulta:Febrero 12 2019].
13. **Kirkner R.** Is prehospital cooling in cardiac arrest ready for prime time? En: MDedge Cardiology. Cardiology news. November 12, 2018. Disponible en: <https://www.mdedge.com/cardiology/article/184280/acute-coronary-syndromes/prehospital-cooling-cardiac-arrest-ready-prime>. [Consulta: Febrero 13 2019].
14. **Nordberg P.** The princess trial: prehospital resuscitation intra-arrest cooling effectiveness survival study. En: AHA 2018. Annual Scientific Sessions. Chicago, IL, November 11, 2018. Disponible en: <http://www.crtonline.org/presentation-detail/princess-trial>. [Consulta:Febrero 13 2019].