

Falla cardíaca crónica etapa B

Juan Manuel Sénior¹, Juan Manuel Toro-Escobar², Clara Inés Saldarriaga-Giraldo³

RESUMEN

Introducción: clásicamente se ha definido la falla cardíaca como un síndrome clínico. La detección temprana de los pacientes en alto riesgo de desarrollarla y de aquellos con disfunción ventricular asintomática, que por definición no cumplen los criterios, se ha convertido en una estrategia eficaz de tratamiento, por lo que han sido incluidos en la clasificación y en las guías de práctica clínica.

Metodología: para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

Resultados: se establecen las recomendaciones de tratamiento de la falla cardíaca con disfunción ventricular izquierda asintomática.

Conclusión: algunas estrategias terapéuticas cambian el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca en estadio B; de ahí la importancia de la detección temprana en pacientes de alto riesgo y la instauración precoz del tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad Coronaria; Guía; Insuficiencia Cardíaca

SUMMARY

Chronic heart failure stage B

Introduction: Congestive heart failure is classically defined as a clinical syndrome. Early detection of patients at high risk and of those with asymptomatic ventricular dysfunction, which

¹ Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia. Cardiólogo intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

² Profesor Titular, Universidad de Antioquia. Coordinador del Grupo de Cirugía Bariátrica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Cardióloga, Servicio de Urgencias Cardiovid. Profesora del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Jefa del Programa de Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Sénior; mmbt@une.net.co

La Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años fue desarrollada por el grupo que aparece en la introducción de este suplemento. Este artículo fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo su título. La fuente principal del documento es la guía. Aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del manuscrito de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones.

Recibido: mayo 11 de 2016

Aceptado: julio 30 de 2016

by definition do not meet the criteria, has become an effective treatment strategy. For that reason they have been included in the classification and the clinical practice guidelines.

Methodology: In order to create the clinical practice guideline based on evidence, we followed the steps defined in the Methodological Guide for the Preparation of Clinical Practice Guidelines and Economic Evaluation in the General System of Social Security of the Colombian Ministry of Health and Social Protection.

Results: In this issue we present the recommendations to treat heart failure with asymptomatic left ventricular dysfunction.

Conclusion: Some therapeutic strategies change the prognosis of patients with heart failure stage B. Early detection and treatment are important in patients at high risk.

KEY WORDS

Coronary Disease; Guideline; Heart Failure

INTRODUCCIÓN

Clásicamente se ha definido la falla cardíaca como un síndrome clínico. La detección temprana de pacientes en alto riesgo de desarrollarla y de aquellos con disfunción ventricular asintomática, que por definición no cumplen criterios, se ha convertido en una estrategia eficaz de tratamiento, por lo que han sido incluidos en la clasificación y en las guías de práctica clínica. Múltiples factores se han asociado al desarrollo de disfunción ventricular, pero solo algunos de ellos han demostrado asociación consistente; los siguientes son los predictores más importantes: enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, edad avanzada, hipertensión arterial, tabaquismo, sexo masculino, índice de masa corporal elevado, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad valvular (1). Hasta 40 % de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio desarrollan disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas, con morbilidad y mortalidad asociadas similares en los dos grupos (2). El 3,6 % de los pacientes con hipertensión arterial esencial pueden desarrollar disfunción ventricular asintomática en el seguimiento a 17 años, lo que

se correlaciona con la prevalencia de falla cardíaca en ese grupo (3). Teniendo en cuenta que algunas estrategias cambian el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca en estadio B, son importantes la detección temprana en pacientes de alto riesgo y, por ende, la instauración precoz del tratamiento.

METODOLOGÍA

Para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social (Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf). La estrategia utilizada está organizada en 6 etapas: fase preparatoria, formulación de una GPC, desarrollo de una GPC y evaluación económica (EE), redacción y preparación y finalmente un proceso de difusión.

Fase preparatoria: 1. Se priorizó y seleccionó el foco de la guía por la entidad correspondiente, en este caso el MSP: Falla cardíacas etapa B y C; de acuerdo con la importancia del tema se propuso incluir la falla cardíaca avanzada, entre otros no contemplados inicialmente; 1. Se constituyó el grupo desarrollador de la guía (GDG) multidisciplinario con expertos metodológicos y temáticos, así como expertos externos de las universidades participantes y de sociedades/asociaciones; 3. Se identificaron y analizaron los conflictos de interés, los cuales se actualizaron cada año.

Formulación de la GPC: 4. Definición del alcance y los objetivos; 5. Formulación de preguntas: se revisaron las preguntas generales tipo PECOT (**P**oblación, **E**xposición, **C**omparación, **R**esultados (**O**utcomes) y **T**iempo) y se refinaron las específicas; se identificaron y graduaron los desenlaces; 6. Aprobación inicial de la GPC y primera socialización de su alcance, objetivos, preguntas y desenlaces; en esta fase se hizo la priorización de las preguntas de las EE.

Desarrollo de la GPC: 7. Búsqueda de GPC nacionales o internacionales disponibles de diferentes fuentes; 8. Evaluación de las GPC con el instrumento AGRE II; 9.

Construcción del conjunto de la evidencia, que incluyó el desarrollo *de novo*; 10. Evaluación en conjunto de la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE; 11. Formulación de las recomendaciones.

Redacción y preparación de la GPC: 12. Definición de indicadores; 13. Elementos para la implementación de la GPC: barreras y facilitadores; 14. Redacción de la GPC.

Validación de la GPC: 15. Socialización de la GPC, se hizo en formato electrónico y presencial con la participación de todos los actores interesados en el foco de la guía, además de la consulta con las sociedades/ asociaciones involucradas en el tema; 16. Finalmente se hizo una evaluación por pares externos definidos por el MSP y se obtuvo la aprobación final.

Proceso de difusión: 17. Se hizo difusión de todos los pasos de la GPC en diversas formas: boletines, medios de difusión popular, página de internet, formatos digitales y se planea la publicación en revistas especializadas de los aspectos conceptuales y temáticos; 18. Se hizo una propuesta de actualización al MPS.

ARA II/I-ECAS

Introducción

La excesiva activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona genera un aumento en la producción de angiotensina I que a su vez se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA); la angiotensina II es un potente vasoconstrictor que estimula la secreción de aldosterona que a su vez causa retención de sodio y agua (4) La angiotensina II y la aldosterona tienen además otros efectos deletéreos en el sistema cardiovascular como la activación simpática, la disminución en la producción de óxido nítrico y el aumento en la formación de colágeno que generan remodelación miocárdica, deterioro de la función contráctil y progresión de la falla cardíaca (5,6). Por esta razón, el desarrollo de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECAS) y los inhibidores del receptor de angiotensina (ARA II) se ha convertido en uno de los blancos terapéuticos fundamentales en el tratamiento de la falla cardíaca. En la actualidad existen múltiples estudios reportados

en la literatura con estos dos grupos farmacológicos, comparados versus placebo o en combinación, por esta razón es prioritario establecer a la luz de la evidencia cuáles son las indicaciones para su uso en los pacientes con falla cardíaca.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA, ¿la administración de ARA II/I-ECAS comparada con placebo disminuye la progresión a falla cardíaca estadios C/D, la tasa de hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática se restringió a ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria y a metaanálisis; se recuperaron 41 estudios de los cuales se excluyeron 13 porque no contestaban la pregunta, 24 porque existía mejor evidencia disponible, 2 porque existía evidencia más reciente. Finalmente se analizaron 2 metaanálisis y se seleccionó el metaanálisis de Heran (7) de 2012, que evaluó la seguridad y eficacia de los I-ECAS, ARA II versus placebo y en combinación en los pacientes con falla cardíaca.

Descripción de la evidencia

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina versus placebo

La utilidad de los I-ECAS ha sido evaluada en varios escenarios clínicos: en pacientes con disfunción ventricular postinfarto y ante la presencia de síntomas de falla cardíaca (8). Los estudios que han incluido un seguimiento a largo plazo para evaluar el beneficio en la mortalidad y las hospitalizaciones por falla cardíaca son: SAVE (9), AIRE (10), TRACE (11), SOLVD TREATMENT (12) y SOLVD PREVENTION (13).

El estudio SAVE (9), hecho en 2231 pacientes postinfarto agudo de miocardio, con FEVI \leq 40 %, comparó la administración de captopril versus placebo; se hizo seguimiento de 42 meses y se encontró reducción del 21 % en la mortalidad por causas cardiovasculares (IC95 %: 5 %-35 %; $p = 0,014$) y una menor

progresión a falla cardíaca (RR: 0,64; IC95 %: 0,42-0,96; $p = 0,032$) (6). El estudio AIRE (10) evaluó la utilidad de ramipril en pacientes postinfarto agudo de miocardio, con síntomas de falla cardíaca. Luego de un seguimiento de 15 meses se encontró que la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en el grupo de pacientes asignados a ramipril, con reducción del riesgo del 27 % (IC95 %: 11 %- 40 %; $p = 0,002$), este beneficio ocurrió a partir de los 30 días de seguimiento y persistió en el tiempo.

El estudio TRACE (11) incluyó una población con disfunción ventricular grave, definida como FE < 35 % y comparó la administración de trandolapril versus placebo; este estudio ha reportado el seguimiento de 12 años de la población en la cual se demostró disminución de la mortalidad por todas las causas (RR: 0,89; IC95 %: 0,80-0,99; $p = 0,003$), las hospitalizaciones por todas las causas (RR: 0,92; IC95 %: 0,88-0,96; $p = 0,001$) y las hospitalizaciones por falla cardíaca descompensada (RR: 0,85; IC95 %: 0,77-0,93; $p = 0,001$).

Los investigadores del estudio SOLVD evaluaron una población de pacientes con FE < 35 % y que recibían la terapia médica estándar para la falla cardíaca que en ese momento histórico correspondía a la administración de diuréticos y digitálicos. El estudio comparó la administración de enalapril versus placebo y evaluó dos poblaciones: los pacientes con disfunción ventricular asintomática que se incluyeron en el estudio SOLVD PREVENTION (13) y los que tenían síntomas de falla cardíaca que se incluyeron en el estudio SOLVD TREATMENT (12). El seguimiento del estudio fue de 48 meses y se encontró disminución significativa de la mortalidad y especialmente en la que ocurrió por progresión de la falla cardíaca; el efecto no fue consistente en la mortalidad por arritmias ni por falla de bomba; también se observó reducción en las hospitalizaciones y estos resultados fueron consistentes en el análisis de subgrupos según la clase funcional, la causa de la falla cardíaca y el uso de medicamentos como los vasodilatadores.

El metaanálisis de Flather y colaboradores (14) incluyó los estudios mencionados previamente, con un total de 12.763 pacientes y evaluó la mortalidad luego de un seguimiento promedio de 35 meses; encontraron disminución significativa de la mortalidad por todas las causas (OR: 0,8; IC95 %: 0,74-0,87; $p < 0,003$),

en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR: 0,67; IC95 %: 0,61-0,74; $p < 0,0001$) y el compuesto de estos dos eventos (OR: 0,72; IC95 %: 0,67-0,78; $p < 0,0001$). El beneficio de la terapia apareció de forma temprana, persistió a lo largo del tiempo y fue independiente del sexo, la edad, el uso previo de diuréticos, betabloqueadores y aspirina. Sin embargo, los pacientes con menor fracción de eyección fueron los que presentaron mayor beneficio.

Inhibidores del receptor de angiotensina II versus placebo

El estudio ValHeFT (15) incluyó 5010 pacientes con FE ≤ 40 %, con clase funcional NYHA II a IV y comparó la estrategia de administrar valsartán 160 mg cada 12 horas versus placebo, sin lograr demostrar diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad (RR: 1,02; IC95 %: 0,88-1,18; $p = 0,8$); sin embargo, el desenlace compuesto fue menor en el grupo asignado a valsartán (RR: 0,87; IC95 %: 0,77-0,97; $p = 0,009$), lo cual se explicó por la reducción en las hospitalizaciones por falla cardíaca en el grupo que recibió valsartán (13,8 % versus 18,2 %; $p < 0,001$). El estudio CHARM ALTERNATIVE (16) incluyó una población de pacientes con FE < 40 %, clase funcional NYHA II-IV, intolerantes a los I-ECA y comparó la administración de candesartán versus placebo, sin encontrar diferencias en la mortalidad cardiovascular (RR: 0,87; IC95 %: 0,74-1,02); sin embargo, se observó disminución en las hospitalizaciones por causa cardiovascular (RR: 0,73; IC95 %: 0,62-0,85).

Otros estudios: el estudio de Crozier y colaboradores (17) incluyó pacientes con FE < 40 %, clase funcional NYHA II-IV, comparó la administración de losartán versus placebo y no encontró diferencias en la mortalidad total (RR: 2,14; IC95 %: 0,12-3,73). Mazayev y colaboradores (18) estudiaron una población de pacientes con clase funcional NYHA II-IV y compararon la administración de valsartán versus placebo, sin encontrar diferencias en la mortalidad (RR: 0,35; IC95 %: 0,02-5,35). El estudio STRETCH (19) incluyó una población de pacientes con FE < 45 % y clase funcional NYHA II-III, comparó candesartán versus placebo y no se logró demostrar una disminución significativa en la mortalidad (RR: 3,33; IC95 %: 0,43-25,89). El estudio ARCH-J (20) evaluó pacientes con FE < 45 % y clase funcional NYHA II-III y comparó la administración de

candesartán versus placebo, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad total (RR: 0,65; IC95 %: 0,11-3,83), ni en las hospitalizaciones por causas cardiovasculares (RR: 0,46; IC95 %: 0,20-1,03). Mitrovic y colaboradores (21) evaluaron un grupo de pacientes con FE < 45 % y clase funcional NYHA II-IV, comparando la administración de candesartán versus placebo, con seguimiento de 12 semanas, sin demostrar diferencias en la mortalidad total (RR: 0,63; IC95 %: 0,13-3,15). Sharma y colaboradores (22) evaluaron losartán versus placebo en una población de pacientes con FE < 40 % y clase funcional NYHA II-IV, tras 12 semanas de seguimiento no encontraron diferencias en la mortalidad (RR: 0,48; IC95 %: 0,12-1,89). El estudio SPICE (23) evaluó candesartán versus placebo en una población de pacientes con FE < 35 % y clase funcional NYHA II-IV y no encontró diferencias en la mortalidad (RR: 1,02; IC95 %: 0,26-3,97), ni en las hospitalizaciones por causas cardiovasculares (RR: 0,69; IC95 %: 0,33-1,45).

El metaanálisis de Heran y colaboradores (7) incluyó los estudios mencionados y concluyó que existe una tendencia no significativa a disminuir la mortalidad total (RR: 0,87; IC95 %: 0,76-1,00) a favor de los ARA II, sin diferencias en la mortalidad cardiovascular (RR: 0,88; IC95 %: 0,75-1,03); sin embargo, se demostró disminución en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR: 0,71; IC95 %: 0,61-0,82).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina versus antagonistas del receptor de la angiotensina II

El estudio ELITE (24) fue el primer ensayo clínico que evaluó el uso de losartán versus captopril, en una población de 746 pacientes ancianos con falla cardíaca, que no recibían tratamiento con I-ECA, con FE < 40 % y clase funcional NYHA II-IV; se encontró que no existían diferencias significativas respecto al deterioro de la función renal entre los dos medicamentos (10,5 %), pero el losartán fue mejor tolerado. Aunque el desenlace compuesto de muerte y hospitalizaciones por falla cardíaca fue similar en los dos grupos (RR: 32 %; IC95 %: -4 %-55 %; $p = 0,07$), el grupo que recibió losartán tuvo menos hospitalizaciones por falla cardíaca, lo que justificó la realización del estudio ELITE II (25), el cual demostró que la mortalidad total y la muerte súbita no fueron diferentes en los dos grupos (HR: 1,13; IC95 %: 0,95-1,35; $p = 0,16$); hubo mejor tolerancia para el ARA II versus el I-ECA.

El estudio HEAVEN (26) comparó el uso de valsartán versus enalapril en 141 pacientes con FE < 45 %, el seguimiento promedio fue de 12 semanas. No se demostraron diferencias en la mortalidad (HR: 0,20; IC95 %: 0,02-1,69), pero el valsartán fue mejor tolerado y se observó un incremento estadísticamente significativo en la fracción de eyección en el grupo que recibió este medicamento. El estudio REPLACE (27) comparó el uso de telmisartán versus enalapril por 12 semanas en una población de 387 pacientes con FE < 40 %, clase funcional NYHA II-IV, sin encontrar diferencias en la tolerancia al ejercicio ni en la mortalidad (HR: 0,51; IC95 %: 0,10-2,74). Dickstein y colaboradores (28) evaluaron una población de 166 pacientes con falla cardíaca y FE < 35 %, clase funcional NYHA III-IV y compararon la administración de losartán versus enalapril sin encontrar diferencias en la clase funcional, en los niveles de las neurohormonas, ni en la mortalidad (HR: 0,54; IC95 %: 0,08-3,71). Lang y colaboradores (29) compararon la administración de losartán versus enalapril en 166 pacientes con FE < 45 % y que se encontraban en la clase funcional NYHA II-IV sin que se demostraran diferencias en la clase funcional ni en la mortalidad (HR: 6,42; IC95 %: 0,37-111).

Finalmente, el metaanálisis de Heran y colaboradores (7) concluyó que no existen diferencias en la mortalidad total (HR: 1,05; IC95 %: 0,91-1,22), la mortalidad cardiovascular (HR: 1,08; IC95 %: 0,91-1,28), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR: 1,00; IC95 %: 0,92-1,08).

Uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina + antagonistas del receptor de angiotensina II

El estudio Val-HeFT (15) comparó en 5010 pacientes con falla cardíaca, FE < 40 % y clase funcional NYHA II-IV, que recibían terapia para la falla cardíaca, la administración de valsartán versus placebo sin demostrar diferencias en la mortalidad (RR: 1,02; IC95 %: 0,88-1,18; $p = 0,08$); sin embargo, el combinado de hospitalizaciones y mortalidad fue significativo a favor del valsartán (RR: 0,87; IC95 %: 0,77-0,97; $p = 0,0009$). El estudio CHARM ADDED (30) comparó la administración de candesartán en combinación con I-ECA versus I-ECA más placebo en una población de pacientes con FE < 40 %, clase funcional NYHA

II a IV; se concluyó que el desenlace compuesto de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca fue significativo (HR: 0,85; IC95 %: 0,75-0,96; p = 0,011) a favor de la combinación; sin embargo, la mortalidad como desenlace individual no fue diferente (HR: 0,91; IC95 %: 0,81-1,02). El estudio RESOLVD (31) comparó la administración de candesartán versus enalapril versus la combinación de los dos medicamentos en 668 pacientes con FE < 40 %, clase funcional NYHA II a IV y con tiempo en la prueba de caminata de 6 minutos menor de 500 metros; luego de un seguimiento promedio de 43 semanas, el estudio concluyó que la terapia combinada es más efectiva que estos medicamentos en monoterapia para evitar los incrementos en los volúmenes de fin de sístole (VFS) y de fin de diástole (VFD) (VFD 8 ± 4 mL; VFS 1 ± 4 mL; p < 0,01) y en la reducción de los valores del péptido natriurético cerebral (BNP) ($5,8 \pm 2,7$ pmol/L; p < 0,01). A su vez Hamroff y colaboradores (32) compararon la adición de losartán al tratamiento con I-ECA y encontraron mejoría en la capacidad funcional a los 6 meses, y Tonkon y colaboradores (33) evaluaron el tratamiento con irbesartán adicional a los I-ECA y mostraron buena tolerancia.

El metaanálisis de Heran y colaboradores (7) concluyó que la administración de ARA II mas I-ECA no demostró diferencias en la mortalidad total (HR: 0,98; IC95 %: 0,90-1,06), la mortalidad cardiovascular (HR: 0,95; IC95 %: 0,84-1,05) ni las hospitalizaciones totales (HR: 0,99; IC95 %: 0,94-1,05); sin embargo, se observó disminución significativa en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR: 0,81; IC95 %: 0,74-0,89).

DISCUSIÓN

Calidad de la evidencia: para evaluar la calidad de la evidencia por el método GRADE se utilizó para los I-ECA contra placebo el metaanálisis de Flather (5). La evidencia se considera moderada, por lo antiguo de los estudios hay deficiencias en la terapia concomitante, se utilizan diferentes medicamentos y dosis y hay imprecisión por intervalos de confianza amplios.

Para los bloqueadores del receptor de angiotensina contra placebo, contra I-ECA o adicionados a los I-ECA se utilizó el metaanálisis de la Colaboración Cochrane de Heran (7); se incluyeron ensayos clínicos

con asignación aleatoria con bajo potencial de sesgos, la evidencia se valoró como alta.

Efectos adversos

Inhibidores de la ECA

Los I-ECA pueden ocasionar empeoramiento de la función renal, pero esta usualmente es leve y solamente se ha reportado deterioro grave que requiere suspensión del tratamiento en 0,7 % de los casos; la hipotensión se presenta en 1,7 % de los pacientes, especialmente cuando se encuentran hipovolémicos por el uso de diuréticos; por esta razón se recomienda iniciar siempre la menor dosis tolerada. La hipercalemia definida como incremento en los valores de potasio por encima de 5,5 mEq/L ocurre en 3,3 % de los casos, aunque su incidencia puede ser mayor en pacientes con falla renal, diabetes, ancianos y cuando se usan inhibidores de la aldosterona. La tos seca es el efecto adverso más frecuentemente asociado con el uso de los I-ECA, puede ocurrir hasta en 20 % de los pacientes y es una de las causas de intolerancia al tratamiento. El edema angioneurótico es una de las complicaciones más temidas del uso de la terapia, pero es infrecuente (0,3% de los casos) (34,35).

ARA II

Los ARA II son mejor tolerados, la tos como efecto adverso se ha reportado en 3,2 % de los pacientes y el angioedema en 0,1 % de los casos. Sin embargo, la hipotensión (2,5 %) y la hipercalemia (5,2 %) son más frecuentes que con el uso de los I-ECA (36,37).

Combinación de I-ECA + ARA II

La combinación de estos dos grupos terapéuticos incrementa la frecuencia de eventos adversos; según los reportes en la literatura, la incidencia de hipotensión es del 4,8 %, la de falla renal del 1,1 % y la de hipercalemia del 5,7 %.

Balance entre beneficios y daños: los estudios han mostrado un beneficio importante en la mortalidad, la clase funcional y la progresión a insuficiencia

cardíaca con el uso de los I-ECA y los ARA II; las comparaciones directas de estos dos grupos farmacológicos no han mostrado que uno sea superior al otro; sin embargo, los ARA II son mejor tolerados: menor incidencia de tos y angioedema. La frecuencia de eventos adversos es baja por lo cual el beneficio supera los daños para el uso de estos dos grupos farmacológicos de forma individual. Sin embargo, el uso combinado de ARA II + I-ECA no ha mostrado ser más eficaz que

el uso de estos medicamentos en monoterapia, pero sí incrementa la tasa de eventos adversos, especialmente la hipercaliemia (tablas 1 y 2).

Costo-efectividad: varios análisis económicos demuestran que el tratamiento con I-ECA o ARA II es costo-efectivo por su impacto en la reducción de eventos. No se encontraron análisis de costo-efectividad en Colombia.

Tabla 1. Dosificación de I-ECA

Nombre	Dosis inicial	Titulación	Dosis recomendada	Observación
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina				Vigilar hipotensión, función renal y electrolitos
Captopril	6,25-12,5 mg tid	25 mg tid	50 mg tid	
Enalapril	2,5-5 mg bid	10 mg bid	10-20 mg bid	
Lisinopril	2,5-5 mg qd	10 mg qd	20-35 mg qd	
Trandolapril	0,5-1 mg qd	2 mg qd	4 mg qd	
Fosinopril	5-10 mg qd	20-40 mg qd	80 mg qd	
Quinapril	5 mg qd	10 mg qd	20 mg qd	
Ramipril	1,25-2,5 mg qd	2,5 mg bid	5 mg bid	

Tabla 2. Dosificación ARA II

Nombre	Dosis inicial	Titulación	Dosis recomendada	Observación
Bloqueadores de los receptores de angiotensina II				Menor incidencia de tos
Candesartán	4-8 mg qd	8-16 mg qd	32 mg qd	
Valsartán	40 mg bid	80 mg bid	160 mg bid	
Losartán	12,5-25 mg qd	50 mg qd	150 mg qd	

Recomendación

Recomendación	ARA II/I-ECA en falla cardíaca
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de inhibidores de la ECA en pacientes con falla cardíaca estadio B para disminuir la progresión de la falla cardíaca. Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	ARA II/I-ECA en postinfarto
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes postinfarto con disfunción ventricular asintomática para disminuir la progresión de la falla cardíaca. Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕

Betabloqueadores

Introducción

Los pacientes que se encuentran en estadio B tienen alteración estructural sin síntomas de falla cardíaca; en este estadio de la enfermedad es de gran importancia evitar la progresión del daño miocárdico y la aparición de los síntomas por lo cual es prioritario determinar cuáles son las intervenciones farmacológicas que han mostrado ser eficaces y seguras. Existen dos tipos de alteraciones estructurales que se consideran en el estadio B: la hipertrofia ventricular izquierda y los pacientes postinfarto agudo de miocardio con disfunción ventricular asintomática. Los estudios clínicos que han incluido pacientes con hipertrofia ventricular se han limitado a evaluar el efecto terapéutico de los betabloqueadores en la regresión de la masa ventricular por lo cual se revisará la evidencia de uso de betabloqueadores en los pacientes con disfunción ventricular asintomática postinfarto.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA, ¿la administración de betabloqueadores comparada con placebo disminuye la progresión a falla cardíaca estadios C/D, la tasa de hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad a los 12-24 meses de tratamiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática, restringida a ensayos clínicos y metaanálisis, recuperó 156 referencias, de las cuales se excluyeron 152 porque no contestaban la pregunta, dos porque existía mejor evidencia disponible, una porque existía evidencia más reciente y finalmente se analizó el estudio CAPRICORN (38).

Descripción de la evidencia

Estudios de efectividad

El estudio CAPRICORN evaluó la utilización de carvedilol en 1959 pacientes postinfarto agudo de

miocardio, con disfunción ventricular (FE < 40 %) y comparó la administración de carvedilol versus placebo, iniciando con una dosis de 6,25 miligramos que se tituló hasta lograr una dosis máxima de 25 mg cada 12 horas, para evaluar las diferencias en el desenlace compuesto de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca. Luego de un seguimiento promedio de 16 meses el estudio concluyó que existe disminución en la mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió carvedilol 12 % (n = 116) versus 15 % (n = 151) (HR: 0,77; IC95 %: 0,60-0,98; p = 0,03). A su vez, un estudio noruego evaluó la utilidad del timolol en pacientes postinfarto agudo de miocardio y encontró disminución en la muerte súbita a favor del uso de timolol (39).

Discusión

Calidad de la evidencia: para evaluar la evidencia con el método GRADE se utilizó como único estudio el CAPRICORN (38). Aunque se trata de un estudio con asignación aleatoria, controlado, bien diseñado, para responder esta pregunta se considera que la evidencia tiene algo de indirecta por tratarse solo de falla cardíaca B postinfarto y utilizar solo un medicamento, el carvedilol. Finalmente, la evidencia se considera de calidad moderada.

Efectos adversos: en general el tratamiento es bien tolerado, los pacientes que lo inician pueden presentar una tendencia al empeoramiento de los síntomas durante los primeros 120 días, como lo mostró el estudio, pero este efecto es transitorio, no amerita suspender el tratamiento y puede mejorar al incrementar la dosis del diurético.

Balance entre beneficios y daños: los betabloqueadores tienen un efecto benéfico en la disminución de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca, con adecuado perfil de tolerabilidad y baja tasa de efectos adversos, por lo cual el beneficio de la terapia supera los riesgos (tabla 3).

Costo-efectividad: varios estudios en la literatura soportan la relación costo-efectividad del tratamiento con betabloqueadores por su reducción de las hospitalizaciones y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (40,41).

Tabla 3. Dosificación de betabloqueadores

Nombre	Dosis inicial	Titulación	Dosis recomendada	Observación
Betabloqueadores				Aumento de la disnea al iniciarlo
Metoprolol succinato	12,5-25 mg qd	50-100 mg qd	200 mg qd	
Carvedilol	3,25-6,25 mg qd	12.5 mg bid	25-50 bid	
Bisoprolol	1,25 mg qd	2,5-5 mg qd	10 mg qd	
Nebivolol	1,25 mg qd	2,5-5 mg qd	10 mg qd	

Recomendación

Recomendación	Betabloqueadores en falla cardíaca B
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca estadio B para reducir la mortalidad.
	Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○



Puntos de buena práctica

Vigilancia de los signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática y otros efectos adversos.

Cardiodesfibrilador después de revascularización

Introducción

La muerte súbita es una de las principales causas de fallecimiento en los pacientes con falla cardíaca y se relaciona con las arritmias ventriculares malignas; por esta razón, se ha evaluado el implante de cardiodesfibrilador en el escenario de la prevención primaria en los pacientes con disfunción ventricular grave (42,43). Los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea o a cirugía de puentes coronarios con frecuencia presentan mejoría en la fracción de eyección y en la clase funcional luego de esta, por lo que es importante aclarar el tiempo óptimo para considerar el implante del dispositivo en esta población y su efecto en la mortalidad.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35 % medida al menos a los 40 días después

del evento o tres meses después de la revascularización, ¿la implantación de un CDI, comparada con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a los 12-24 meses de tratamiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática identificó 13 artículos, de los cuales se descartaron 11, por las siguientes razones: 2 por no contestar la pregunta, 2 porque hay evidencia más reciente, 6 porque hay mejor evidencia disponible, 1 por otras razones. La búsqueda manual consultó la bibliografía de los artículos seleccionados.

Descripción de la evidencia

El metaanálisis de Theuns y colaboradores (44) de 2010 incluyó los ensayos clínicos que compararan el implante de CDI versus la terapia médica estándar en

pacientes con disfunción sistólica grave y que reportaran el desenlace de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y muerte por arritmias: MADIT (45), CABG Patch (46), CAT (47), MADIT II (48), AMIOVIRT (49), DEFINITE (50), DINAMIT (51) y SCD-HeFT (52). Cuatro de estos se hicieron en pacientes con cardiomiopatía isquémica: MADIT (45), CABG Patch (46), MADIT II (48) y DINAMIT (51). El estudio SCD-HeFT (52) incluyó pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica. Todos estos estudios excepto el DINAMIT (51) tenían como criterio de inclusión que el paciente llevara más de 3 semanas postinfarto, MADIT (45), MADIT II (48) y SCD-HeFT (52) también excluyeron a los pacientes que se habían revascularizado en el último mes. El estudio DINAMIT (51) incluyó pacientes en los primeros 40 días postinfarto y el CABG PATCH (46) pacientes en el postoperatorio temprano de revascularización con puentes aortocoronarios. Excluidos los estudios DINAMIT (51) y CABG Patch (46), el metaanálisis demostró una reducción del riesgo del 29 % para la mortalidad por todas las causas según el modelo de efectos fijos y del 33 % según el modelo de efectos aleatorios en pacientes con cardiopatía isquémica que llevaban más de 3 semanas de evolución luego de presentar un infarto agudo de miocardio y al menos 1 mes después de haber sido sometidos al procedimiento de revascularización (44). También se hizo un análisis de los pacientes incluidos en los estudios de cardiopatía de origen no isquémico como el estudio CAT (47), AMIOVIRT (49), DEFINITE (50) y el subgrupo de pacientes del SCD-Heft (52) y se encontró disminución significativa de la mortalidad (RR: 0,74; IC95 %: 0,59-0,93; p = 0,009) (44).

Estudios de efectividad

El estudio MADIT (45) incluyó 196 pacientes con cardiopatía de origen isquémico, FE < 35 %, clase funcional NYHA I-III y evidencia electrofisiológica de taquicardia ventricular; después de un seguimiento promedio de 27 meses, se encontró reducción significativa de la mortalidad a favor del implante del cardiodesfibrilador. El estudio MADIT II (48) comparó en 1232 pacientes con cardiopatía isquémica y FE < 30 %, la terapia médica versus el implante de un cardiodesfibrilador; después de un seguimiento promedio de 20 meses, se encontró disminución significativa de

la mortalidad. El estudio SCD-HeFT (52) incluyó 2521 pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica y FE < 35 %, en clase funcional NYHA II-III y los asignó a terapia médica versus placebo; encontró reducción relativa del riesgo de muerte del 23 % y absoluta del 7,2 % a los 5 años para toda la población en general; sin embargo, el análisis por subgrupos etiológicos (isquémicos versus no isquémicos) no mostró diferencias significativas. También se hizo un análisis según la clase funcional y se encontró que el beneficio es estadísticamente significativo en la clase funcional NYHA II, mas no en los pacientes con clase funcional NYHA III. Los tres estudios mostraron de forma consistente que la amiodarona no fue superior al placebo para disminuir la mortalidad.

También existen dos ensayos clínicos hechos en pacientes con FE < 35 %, pero en el contexto de un infarto agudo de miocardio reciente definido como menor a 40 días:

el estudio DINAMIT (51) incluyó 674 pacientes con diagnóstico de cardiopatía de origen isquémico, con FE < 35 %, con signos de modulación autonómica anormal y que se encontraban entre los días 6 y 40 postinfarto agudo de miocardio. Se evaluó la estrategia de implante de cardiodesfibrilador versus el tratamiento médico; luego de un seguimiento promedio de 30 meses no se encontraron diferencias significativas en el desenlace primario de la mortalidad (HR: 1,08; IC95 %: 0,76-1,55; p = 0,66); sin embargo, el grupo asignado a la terapia con cardiodesfibrilador tuvo menor incidencia de muerte arrítmica (HR: 0,42; IC95 %: 0,22-0,8; p = 0,009) y mayor frecuencia de muertes de causa no arrítmica (HR: 1,75; IC95 %: 1,11-2,76; p = 0,02). El estudio IRIS (53) evaluó una población de 898 pacientes con FE < 40 %, frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/min o episodios de taquicardia ventricular no sostenida y que se encontraban entre los días 5 y 31 postinfarto. La población se asignó a implante de CDI versus terapia médica. El tiempo de seguimiento del estudio fue de 37 meses; no se demostraron diferencias en la mortalidad por todas las causas (HR: 1,04; IC95 %: 0,81-1,35; p = 0,15) y nuevamente se confirmaron los hallazgos del estudio DINAMIT demostrando disminución en la muerte súbita arrítmica y un incremento en la muerte de origen no cardiovascular en el grupo asignado al cardiodesfibrilador implantable.

Discusión

Calidad de la evidencia: para evaluar la calidad de la evidencia se utilizó el metaanálisis de Theuns (44). Todos los estudios incluidos son de asignación aleatoria y buena calidad metodológica, no se intuye sesgo de publicación. La calidad de la evidencia se consideró alta.

Efectos adversos: el 20 % de los pacientes del estudio MADIT presentaron algún efecto adverso; entre los más frecuentes, la disfunción del electrodo en 7,2 % de los pacientes, estos efectos adversos han disminuido con la mejoría en la técnica de implantación, y son solo del 1,8 % en el estudio MADIT II y del 5 % en el SCD-HeFT.

Balance entre beneficios y daños: el implante del desfibrilador en prevención primaria disminuye el riesgo de muerte en los pacientes con insuficiencia cardíaca, con un bajo riesgo de complicaciones. Los efectos adversos han disminuido al 1,8 % con la mejoría en la técnica de implantación, con un beneficio que supera el riesgo.

Costo-efectividad: el CDI es una alternativa costo-efectiva a 10 años para pacientes con falla cardíaca

con FE menor del 35 %. DSVI y clase funcional NYHA II-III, considerando conjuntamente a los pacientes isquémicos y a los no isquémicos. Debe decirse que para horizontes temporales menores, de uno y cinco años, el CDI no sería costo-efectivo. En muchos de los análisis de sensibilidad determinísticos realizados, y considerando un horizonte temporal de 10 años, el CDI resulta ser costo-efectivo para el sistema de salud colombiano, pero el resultado es altamente sensible a los cambios en la probabilidad de muerte por todas las causas. En el análisis de sensibilidad se evidencia cómo la mayor fuente de incertidumbre se presenta en la información de efectividad, es decir, en las probabilidades de muerte y en las ponderaciones de utilidad. Los análisis por subgrupos permiten concluir que el CDI es una alternativa costo-efectiva para pacientes con cardiomiopatía isquémica y para aquellos con un resultado positivo en el estudio electrofisiológico. En especial, en este último grupo de pacientes es sobresaliente la relación costo-efectividad del CDI en comparación con la TFO debido a que esta población es la que más puede verse beneficiada del CDI en términos de reducción de la mortalidad por todas las causas y por muerte súbita.

Recomendación

Recomendación	Cardiodesfibrilador después de la revascularización
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de un CDI para reducir la mortalidad en pacientes con falla cardíaca de origen isquémico, clasificación B en terapia farmacológica óptima, con FE < 35 %, 40 días después de un infarto o 3 meses después de un procedimiento de revascularización miocárdica, con una expectativa de vida mayor de un año y con buen estado funcional.
	Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕



Puntos de buena práctica

Esto lo debe hacer un grupo especializado multidisciplinario

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang H, Negishi K, Otahal P, Marwick TH. Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015 Apr;2(1):e000222. DOI 10.1136/openhrt-2014-000222.

2. Ajello L, Coppola G, Corrado E, La Franca E, Rotolo A, Assennato P. Diagnosis and treatment of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. *ISRN Cardiol*. 2013;2013:731285. DOI 10.1155/2013/731285.

3. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension*. 2005 Mar;45(3):412-8.
4. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med*. 1996 Jun;334:1649-55. DOI 10.1056/NEJM199606203342507.
5. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015 Dec;6(1):187-214. DOI 10.1002/cphy.c140055.
6. Gring CN, Francis GS. A hard look at angiotensin receptor blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov;44(9):1841-6.
7. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr;(4):CD003040. DOI 10.1002/14651858.CD003040.pub2.
8. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998 Jun;97(22):2202-12.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep;327(10):669-77.
10. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993 Oct;342(8875):821-8.
11. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec;333(25):1670-6.
12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug;325(5):293-302.
13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992 Sep;327(10):685-91. Erratum in: *N Engl J Med*. 1992 Dec;327(24):1768.
14. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May;355(9215):1575-81.
15. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec;345(23):1667-75.
16. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelsson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep;362(9386):772-6.
17. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. Losartan Hemodynamic Study Group. *Circulation*. 1995 Feb;91(3):691-7.
18. Mazayev VP, Fomina IG, Kazakov EN, Sulimov VA, Zvereva TV, Lyusov VA, et al. Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor. *Int J Cardiol*. 1998 Aug;65(3):239-46.
19. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Münz J, Spacek R, Pethig H, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation*. 1999 Nov;100(22):2224-30.
20. Matsumori A; Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH-J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003 Oct;5(5):669-77. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2004 Jun;6(4):523.
21. Mitrovic V, Willenbrock R, Miric M, Seferovic P, Spinar J, Dabrowski M, et al. Acute and 3-month treatment effects of candesartan cilexetil on hemodynamics, neurohormones, and clinical symptoms in patients

- with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2003 Mar;145(3):E14.
22. Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ. Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. *Losartan Heart Failure Mortality Meta-analysis Study Group. Am J Cardiol.* 2000 Jan;85(2):187-92.
 23. Granger CB, Ertl G, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, Rouleau JL, et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J.* 2000 Apr;139(4):609-17. DOI 10.1016/S0002-8703(00)90037-1.
 24. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet.* 1997 Mar;349(9054):747-52.
 25. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000 May;355(9215):1582-7.
 26. Willenheimer R, Helmers C, Pantev E, Rydberg E, Löfdahl P, Gordon A, et al. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2002 Oct;85(2-3):261-70.
 27. Dunselman PH; Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (REPLACE) Investigators. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol.* 2001 Feb;77(2-3):131-8; discussion 139-40.
 28. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Haunsø S, Remes J, Hall C, et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Aug;26(2):438-45.
 29. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Oct;30(4):983-91.
 30. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003 Sep;362(9386):767-71.
 31. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999 Sep;100(10):1056-64.
 32. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation.* 1999 Mar;99(8):990-2.
 33. Tonkon M, Awan N, Niazi I, Hanley P, Baruch L, Wolf RA, et al. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract.* 2000 Jan-Feb;54(1):11-4, 16-8.
 34. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000 Mar;160(5):685-93.
 35. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov;50(20):1959-66.
 36. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 2000 Feb;355(9204):637-45.
 37. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med.* 2007 Oct;167(18):1930-6.
 38. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular

- dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001 May;357(9266):1385-90.
39. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981 Apr;304(14):801-7.
 40. Gilbert EM. Cost-effectiveness of beta-blocker treatment in heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2002;3 Suppl 3:S42-7.
 41. Díez-Manglano J. [Economic analysis of the treatment of heart failure with beta-blockers]. *Med Clin (Barc)*. 2013 Sep;141(6):265-70. DOI 10.1016/j.medcli.2013.02.011.
 42. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005 Jun;352(25):2581-8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Aug;353(7):744.
 43. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001 Nov;345(20):1473-82.
 44. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010 Nov;12(11):1564-70. DOI 10.1093/europace/euq329.
 45. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Dec;335(26):1933-40.
 46. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997 Nov;337(22):1569-75.
 47. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002 Mar;105(12):1453-8.
 48. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar;346(12):877-83.
 49. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May;41(10):1707-12.
 50. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May;350(21):2151-8.
 51. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Dec;351(24):2481-8.
 52. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan;352(3):225-37. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 May;352(20):2146.
 53. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009 Oct;361(15):1427-36. DOI 10.1056/NEJMoa0901889.

