

Actualización en el abordaje del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca

Up to date approach to the treatment of patients with heart failure

Dras. Egleé Castillo González¹ MTSVC, Emilia Martínez Gutiérrez¹ MTSVC

¹Internistas y Cardiólogos. Centro Policlínico Valencia

INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico de la insuficiencia cardíaca (IC) con disfunción sistólica está dirigido a múltiples sistemas o mecanismos que intervienen de una forma u otra en la patología. El objetivo fundamental del tratamiento farmacológico de estos pacientes es disminuir la mortalidad, rehospitalización, empeoramiento o reagudización de este síndrome.

El tratamiento farmacológico actual de la IC se basa fundamentalmente en clases terapéuticas dirigidas a la modulación neurohormonal, y

en esto estamos hablando de: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), un amplio universo de posibilidades terapéuticas que se ha abierto con relación a los péptidos natriuréticos, y del sistema betaadrenérgico. Además existen otros fármacos que se agregan al tratamiento por diferentes situaciones.

Cómo iniciar el tratamiento

Lo primero que debe considerarse, o lo que llamaremos paso uno a manera de establecer un esquema terapéutico mental o un esquema de los pasos a seguir, como se esquematiza en la Figura 1, es el inicio con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Si el paciente es intolerante a los IECA, debe indicarse un bloqueador de receptor AT1 de angiotensina II (BRA), tal y como fue señalado en el I Consenso Venezolano de Insuficiencia Cardíaca⁽¹⁾, abordando de esta forma parte de la modulación del SRAA.

En la actualidad la recomendación I-A (como se lista para cada medicación en la Tabla 1) persiste para IECA, basados en estudios como CONSENSUS⁽²⁾ y SOLVD⁽³⁾ ambos con enalapril, en pacientes con IC moderada a severa, demostrando disminución de

CORRESPONDENCIA

Dra. Egleé Castillo González
Centro Policlínico Valencia. Urbanización La Viña
Telf. 0241- 8253782

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

No tengo conflictos de intereses.

Recibido en: octubre 15, 2018
Aceptado en: noviembre 07, 2018

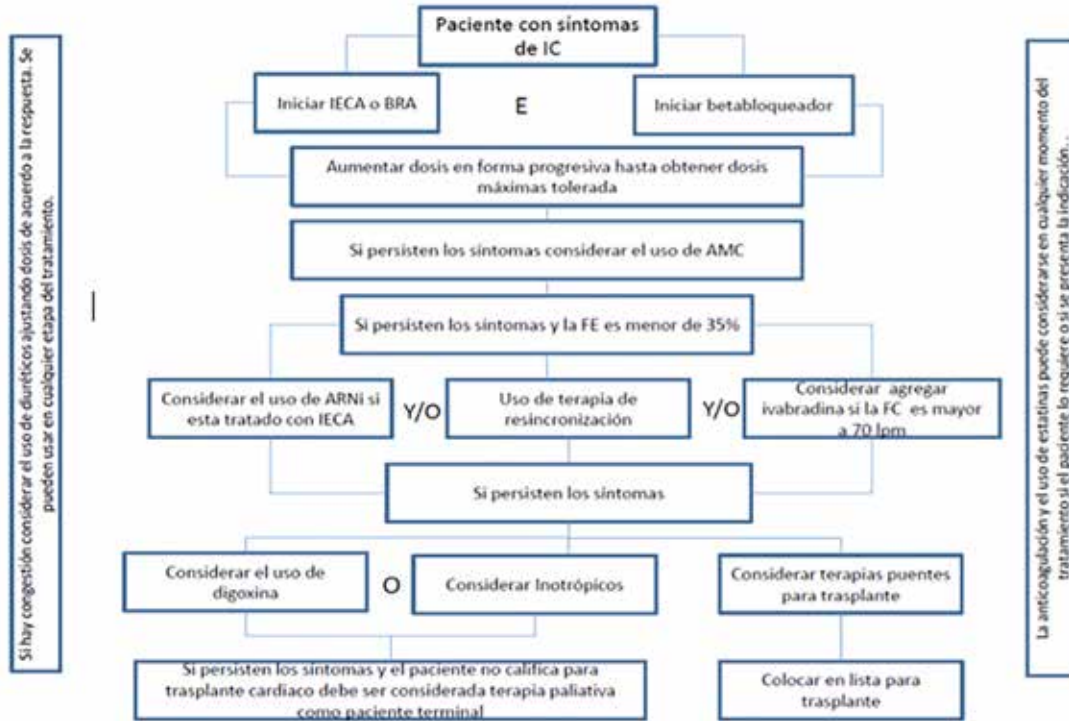


Figura 1. Estrategia a seguir en el tratamiento farmacológico de la IC.

mortalidad y hospitalización por IC. Es importante recordar el inicio a dosis bajas de IECA e incrementar progresivamente cada 2 semanas hasta alcanzar dosis máxima tolerada por el paciente.

Otros estudios como el HOPE⁽⁴⁾ (con ramipril) demostró en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, reducción en incidencia de IC y en el PREAMI⁽⁵⁾ (con perindopril) en IC con fracción de eyección preservada (FEP), reducción del remodelado ventricular e incidencia de IC.

También tienen indicación IA en infarto del miocardio (IM) y disfunción ventricular izquierda y/o síntomas de IC, a menos que existan contraindicaciones, evidenciadas en revisiones sistemáticas⁽⁶⁾ y en estudios multicéntricos como GISSI⁽⁷⁾, SAVE⁽⁸⁾, TRACE⁽⁹⁾, AIRE⁽¹⁰⁾.

Si el paciente no tolera o existe contraindicación para la indicación de los IECA entonces debe considerarse el uso de BRA, específicamente

losartán, valsartán y candesartán, que cuando han sido comparados con IECA, han demostrado ser seguros en IC con fracción de eyección reducida (FER). El primero de ellos ELITE I⁽¹¹⁾, comparativo de losartán vs captopril demostró reducción de mortalidad por cualquier causa en los tratados con el BRA fundamentalmente debido a menor tasa de muerte súbita; sin embargo, esto no pudo ser corroborado en el estudio ELITE II⁽¹²⁾. En búsqueda de una mejor relación dosis-beneficio se diseñó el estudio HEAAL⁽¹²⁾, comparando 50 mg con 150 mg/día en pacientes en clase funcional II/IV y FE ≤ 40 %, concluyendo en menos ingresos por IC en los pacientes que recibieron dosis de 150 mg/día.

El ValHeFT⁽¹⁴⁾, comparativo de valsartán versus captopril, demostró disminución de morbilidad cardiovascular y cuando se comparó valsartán con placebo hubo reducción de mortalidad y morbilidad cardiovascular. En el estudio VALIANT⁽¹⁵⁾, en pacientes posterior a IM, hubo

más efectos adversos cuando se combinó valsartán más captopril y no fue inferior en reducción de morbilidad y mortalidad cuando se administró valsartán en monoterapia.

Con candesartán, el estudio CHARM⁽¹⁶⁾ y sus tres brazos (añadido, alternativo, preservado) es el más representativo. Se obtuvo reducción significativa de mortalidad total, disminución absoluta de incidencia combinada de muerte cardiovascular y hospitalización por IC, menor incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se observó reducción de mortalidad en pacientes tratados con la triple terapia de candesartán, IECA y betabloqueante.

Manteniéndonos en el primer paso de nuestro esquema terapéutico debemos considerar simultáneamente con el inicio de un IECA o en su defecto un BRA que modulan el SRAA, la administración de un betabloqueador para abordar terapéuticamente la activación sostenida del Sistema Nervioso Simpático, esta indicación es obligatoria a menos que exista contraindicación. Estos fármacos han demostrado disminuir morbilidad, mortalidad, mejorar la fracción de eyección (FE) y revertir el remodelado ventricular. Estudios como CIBIS II⁽¹⁷⁾ (bisoprolol), MERIT-HF⁽¹⁸⁾ (metoprolol) y COPERNICUS⁽¹⁹⁾ (carvedilol) han demostrado: reducción de mortalidad (34 %), de hospitalización por IC (32 % al 36 %), de mortalidad por IC (del 26 % al 49 %) y de muerte súbita (36 % al 44 %). En estudio SENIORS⁽²⁰⁾ (nebivolol) en pacientes mayores de 70 años, se observó reducción de riesgo relativo de 14 % en el punto compuesto de muerte u hospitalización de causa cardiovascular.

En cuanto a los pacientes diabéticos, metoprolol y bisoprolol han demostrado perfil metabólico neutro y los de tercera generación (carvedilol y nebivolol) tienen como efecto adicional vasodilatación y reducción de glucemia. En pacientes con IC y enfermedad pulmonar crónica (EPOC) se prefiere el uso de betabloqueadores cardiosselectivos (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) que han demostrado ser seguros en estos pacientes.

Es mucho lo que se ha discutido acerca de cuál droga iniciar primero en cuanto a IECA y

betabloqueador, sobre todo en aquellos pacientes con presión arterial (PA) normal o baja, pensando en la tolerancia y en un descenso de PA que empeore los síntomas. Sin embargo, las últimas guías, tanto la de la Sociedad Europea de Cardiología⁽²¹⁾ (SEC) como la del *American College of Cardiology/American Heart Association*⁽²²⁾ (ACC/AHA por sus siglas en inglés), siguen manteniendo el acuerdo de iniciarlos simultáneamente con la premisa de comenzar con dosis bajas de ambos e ir aumentando en forma escalonada y progresiva hasta llegar a las dosis máximas toleradas^(21,22).

Siguiendo en secuencia con la estrategia terapéutica y prosiguiendo al segundo paso debe considerarse el uso de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM, espirolactona y eplerenona) en aquellos pacientes con persistencia de síntomas y fracción de eyección por debajo de 35 %. Sucesivos estudios tales como RALES⁽²³⁾, EPHEBUS⁽²⁴⁾ y EMPHASIS-HF⁽²⁵⁾ comprobaron reducción de mortalidad en los pacientes con IC: crónica, pos infarto y clase funcional II respectivamente. Razón por la cual, en los últimos años, estas drogas se suman al arsenal terapéutico usado en la IC para un mayor bloqueo neurohormonal, es decir, sumados a los IECA/BRA y betabloqueadores.

Sin embargo, existe una nueva recomendación IIa-B⁽²²⁾ en cuanto a esta clase terapéutica en pacientes con IC y FE mayor a 45 %, niveles elevados de BNP u hospitalización en el transcurso de un año, filtración glomerular estimada ≥ 30 ml/min, creatinina $\leq 2,5$ mg/dL, potasio ≤ 5 mEq, para reducción de hospitalización. Estas consideraciones basadas en estudio TOPCAT⁽²⁶⁾ con espirolactona surgen como una opción en pacientes en IC con fracción de eyección preservada o de rango intermedio.

Una vez en este punto del esquema terapéutico nuevamente hay que considerar la persistencia de síntomas, si es así podemos discutir tres opciones más que son el uso de una nueva clase terapéutica que combina un antagonista del receptor de angiotensina II (valsartán) y un inhibidor de neprilisina (sacubitrilo) (ARNi por *angiotensin II receptor block Neprilyl sininhibitor*), ivabradina o

la implantación de resincronizadores.

El uso de una nueva clase terapéutica basado es el estudio PARADIGM⁽²⁷⁾, en el que un ARNi, demostró ser superior a enalapril en reducción de mortalidad cardiovascular o por todas las causas, hospitalización por IC o por todas las causas, mejor calidad de vida en pacientes con IC y FER, que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo para IC.

A pesar de los avances terapéuticos, la rehospitalización es muy frecuente en pacientes con IC en los primeros 30 días, y al menos un 50 % son readmitidos en los primeros 6 meses⁽²⁸⁾. En cuanto a rehospitalización en los primeros 30 días, hubo una marcada disminución en el grupo asignado a sacubitrilo/valsartán comparado a enalapril, tanto por cualquier causa como por descompensación de IC, este beneficio se extendió inclusive a los primeros 60 días^(27,28).

Cabe destacar que los resultados obtenidos en estudio PARADIGM con sacubitrilo/valsartán se alcanzan independientemente del tratamiento recibido por el paciente como por ejemplo dosis óptimas alcanzadas de betabloqueantes, revascularización o no, uso de diuréticos; más de 50 % de los pacientes recibían ARM y en distintos subgrupos (según edad, etnia, género)⁽²⁹⁾.

Con la evidencia de esta nueva clase terapéutica, sacubitrilo/valsartán debería ser la primera indicación pero se mantiene la indicación I-A para IECA más betabloqueantes como primera opción, seguido de un ARM (espironolactona o eplerenona); en caso de persistir sintomático y ha tolerado IECA, se sustituye por sacubitrilo/valsartán cuando se encuentre disponible en Venezuela. Teniendo en cuenta de suspender el IECA 36 horas antes de iniciar sacubitrilo/valsartán.

En la reciente actualización de las guías de la ACC/AHA⁽²²⁾ se establece una recomendación I con nivel de evidencia BR para los ARNi, lo cual significa que debe indicarse basados en un solo estudio aleatorizado (PARADIGM): Indicación para paciente con diagnóstico de ICC con FER sintomática, clase funcional II-III que tolera IECA o BRA, para una mayor reducción de morbimortalidad

cuando reemplaza a un IECA o BRA. La experiencia clínica dará la pauta para la titulación y tolerabilidad de este nuevo fármaco en cuanto a presión arterial, otros fármacos concomitantes y complicaciones como angioedema.

Basados en estudios como TITRATION⁽³⁰⁾, doble ciego, aleatorio y multicéntrico se podrá iniciar la dosis de sacubitrilo/valsartán de 50 mg dos veces/día titulados cada 2 semanas a 100 mg dos veces/día y luego 200 mg dos veces/día dependiendo de las características del paciente como tolerabilidad a IECA/BRA, edad del paciente y funcionalismo renal. No debe indicarse concomitantemente o en las 36 horas de la última dosis de IECA, ni en pacientes con antecedentes de angioedema.

Actualmente existen trabajos que apoyan el uso de los ARNi en los pacientes con IC clase funcional II basados en la disminución de la incidencia de muerte súbita, sin embargo falta aún evidencia para hacerlo como indicación formal en las guías.

La otra alternativa si persisten los síntomas y solo en pacientes recibiendo dosis máximas toleradas de betabloqueantes y frecuencia cardíaca (FC) mayor de 70 latido por minuto, en ritmo sinusal, se recomienda agregar ivabradina basados en estudio SHIFT⁽³¹⁾, donde se evidenció disminución de hospitalización por agravamiento de IC en pacientes con FER ($\leq 35\%$) y clase funcional II/IV.

Estas tres alternativas antes mencionadas, ARNi, ivabradina y resincronizadores implantables pueden ser utilizadas simultáneamente si el paciente así lo requiere.

Estado actual de la digoxina. Es importante posicionar la digoxina en este punto terapéutico, donde a pesar de haberse cumplido con todas las drogas del esquema de tratamiento, el paciente persiste con síntomas puede ser considerada en pacientes con IC FER en ritmo sinusal, sintomáticos para reducción de riesgo de hospitalización por cualquier causa o por IC⁽³²⁾. En aquellos con fibrilación auricular (FA), no se han hecho estudios aleatorios grandes pero en otros se ha concluido que aumentó el riesgo de eventos. Puede ser recomendada en pacientes con FA y respuesta ventricular rápida, sintomáticos, si no hay otras

opciones terapéuticas disponibles. Es útil en el agravamiento de la IC por sus propiedades de incremento de gasto cardíaco y disminución de presión en cuña pulmonar, sin incremento de frecuencia cardíaca ni hipotensión⁽³³⁾.

El resto de las drogas inotrópicas, a pesar de ser una de las últimas líneas terapéuticas ya que pueden producir daño al miocardiocito, se usan en algunas formas de IC:

- Inotrópicos tales como dobutamina debe ser reservado para pacientes con reducción severa del gasto cardíaco, en la cual la perfusión de los órganos vitales está comprometida⁽³⁴⁾. Tales pacientes son casi siempre hipotensos. Los inotrópicos causan taquicardia sinusal y pueden producir isquemia miocárdica y arritmias e incluso aumentar la mortalidad.
- Existe una razón farmacológica para utilizar levosimendám (u otros inhibidores de la fosfodiesterasa III, tales como milrinone) en caso necesario para neutralizar el efecto de un betabloqueante⁽³⁴⁾, o como terapia de puente al trasplante y rara vez como paliativo en aquellos pacientes con IC terminal.

Consideraciones sobre los diuréticos. Son los eternos aliados del tratamiento de la IC y se han utilizado desde hace varias décadas, colocando en evidencia su utilidad en aumentar la excreción renal de sodio y disminuir la retención hidrosalina permitiendo de esta manera un rápido control de los síntomas y alcanzar la estabilidad hemodinámica en los pacientes con congestión^(35,36). Estos fármacos son considerados como modalidad terapéutica de primera línea en la descompensación aguda de la IC. Su uso por vía endovenosa es efectivo para aliviar, a corto plazo, los síntomas relacionados con la retención hidrosalina como el edema pulmonar, edema en miembros inferiores y la congestión hepática (Recomendación IB)^(21,22).

A pesar de no existir estudios clínicos controlados que evalúen el impacto de su uso sobre la mortalidad, la meta análisis de la data disponible muestra que los diuréticos reducen el riesgo de muerte y deterioro de la IC, y mejoran la capacidad

al ejercicio⁽³⁶⁾.

Es importante destacar, siguiendo en nuestro esquema por pasos, que los diuréticos pueden ser usados en cualquier momento de la evolución del paciente, siempre que haya congestión y ser reducidos u omitidos de acuerdo a la evolución. La indicación de los diuréticos de asa en los pacientes con signos de congestión es por vía endovenosa, por los problemas de congestión en el tracto gastrointestinal que dificulta su absorción por vía oral. Con respecto a si se indican en bolus o en infusión continua no hay consenso, pero el juicio clínico predomina al decidir la forma, por ejemplo en los pacientes con escasa respuesta al diurético se indica como estrategia terapéutica el uso de infusión continua como señalamos más adelante. También es muy importante evaluar con sumo cuidado aquellos pacientes con congestión que presentan resistencia a los diuréticos ya que factores como la deshidratación, hipoalbuminemia entre otros pueden estarla causando y deben corregirse.

Otra estrategia terapéutica es añadir diuréticos tiazídicos a los de asa para el bloqueo secuencial de la nefrona, restringir la ingesta de sal, el uso de dosis más elevadas de diuréticos de asa y su administración en infusión continua ya mencionada.

En la Tabla 1 se listan los diferentes fármacos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con sus grados de recomendación y niveles de evidencia respectivos.

Existen otras drogas que han de ser tenidas en cuenta en el tratamiento de la IC, ya sea directamente para su enfoque terapéutico o por enfoque etiológico, así tenemos la anticoagulación y las estatinas.

La terapia anticoagulante en la IC ha sido motivo de discusión, estimulándose con el advenimiento de los anticoagulantes orales directos (AOD). La IC *per se* no es una condición que implique el uso de anticoagulación, a menos, que presente FA o evento trombotico previo. Los anticoagulantes no han demostrado disminución de mortalidad o morbilidad comparado a placebo o aspirina⁽³⁷⁾. Su empleo ha de ser considerado en pacientes con trombo cardíaco, reposo o permanencia en cama prolongados, FA, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos

Tabla 1. Grado de recomendación y niveles de evidencia de los fármacos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

IECA	I A
BRA	I A
Sacubitrilo/Valsartán	I B
Betabloqueadores	I A
ARM (con FE reducida)	I A
(con FE preservada)	II B
Ivabradina	II B
Diuréticos	I B
Digoxina	IIb B

Nota explicativa. Grado de recomendación: I.- Evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento diagnóstico/terapéutico es beneficioso, útil y efectivo. II.- Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia del tratamiento: Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia. Clase IIb: La utilidad/eficacia no está bien establecida por la evidencia/opinión.

Niveles de evidencia. A: Datos provenientes de múltiples ensayos clínicos aleatorios o meta análisis. B: Datos provenientes de un solo estudio clínico aleatorio o de estudios grandes no aleatorios. C: Consensos de opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos y registros de casos.

o IC derecha con hipertensión pulmonar. El uso de anticoagulantes en estos casos debe hacerse según las guías establecidas y siempre con la precaución de vigilar función hepática y renal según el tipo de anticoagulante.

En el estudio *COMMANDER HF*⁽³⁸⁾, se investiga la eficacia y seguridad de rivaroxaban 2,5mg dos veces al día comparado con placebo en pacientes con IC y FER con enfermedad arterial coronaria (EAC), luego de un episodio de exacerbación de IC. Es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego que incluye aproximadamente 5 000 pacientes con FE menor de 40 % y elevación de péptido natriurético. El punto final primario es el compuesto de mortalidad por todas las causas, IM o *ictus*. Los resultados aportarán una importante información en relación al empleo de rivaroxabán

luego de la reaparición de IC en pacientes con EAC e IC-FER.

La hipótesis de que las estatinas podrían influir de manera favorable en pacientes con IC de origen isquémico tiene su principal sustento en una reducción de nuevos eventos coronarios que promuevan aumento en la morbilidad y la mortalidad en esta población como lo sustentan el estudio SOLVD⁽³⁾ y el *Scandinavian Simvastatin Survival Study*⁽³⁹⁾ entre otros. Sin embargo, estos estudios carecen de poder de causalidad por sus diseños. El estudio CORONA⁽⁴⁰⁾ y el estudio GISSI-HF⁽⁴¹⁾, ambos con rosuvastatina, concluyeron que solo los pacientes con IC de origen isquémico se benefician de su uso. Cabe hacer mención que diversas publicaciones han mostrado que en los pacientes con IC la reducción del colesterol tiene una asociación independiente con un peor pronóstico hasta el punto de estimar que la probabilidad de sobrevivencia se incrementaba en 25 % por cada mmol/L de aumento en el colesterol total^(42,43). Sin embargo, es necesario mencionar que los estudios que sustentan esta relación fueron de observación y no demuestran tampoco causalidad. La cifra baja de colesterol puede ser una consecuencia del avanzado estado de la IC o de un mal estado de salud. Por otro lado, tampoco ha sido demostrada una asociación entre mayor mortalidad y terapia hipolipemiente y tales hallazgos contradictorios podrían ser explicados por las diferencias entre cifras intrínsecamente bajas de colesterol y las obtenidas como resultado del tratamiento farmacológico^(44,45).

Por lo que la recomendación está dirigida al uso de estatinas solo en aquellos pacientes que tengan una indicación formalmente establecida siempre vigilando los niveles de colesterol sin perder de vista que bajos niveles del mismo pueden sugerir estado avanzado de la IC.

Mensajes claves

- A pesar de ser una condición de elevada mortalidad, el tratamiento óptimo descrito en la guía europea y la estadounidense ha demostrado ser efectivo en reducir la morbilidad y mortalidad con mejoría en la calidad de vida.

- Los beneficios otorgados por los cambios terapéuticos del estilo de vida (fundamentalmente dieta y actividad física) son de un valor indiscutible en mejorar el pronóstico y la calidad de vida.
- El primer escalón del tratamiento farmacológico está representado por el bloqueo del SRAA con IECA o BRA y el del SNS con un betabloqueador a la dosis estándar recomendada e incremento cada dos semanas según la respuesta clínica o hasta la dosis máxima tolerada.
- El advenimiento de una nueva clase terapéutica como los ARNi, representada por el sacubitrilo/valsartán aporta un nuevo elemento en la estrategia terapéutica que ha demostrado importantes beneficios sobre los puntos finales duros.

Acrónimos de los estudios clínicos reseñados en el texto

AIRE	<i>Acute Infarction ramipril Efficacy</i>
CHARM	<i>Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity</i>
CIBIS II	<i>Cardiac Insufficiency bisoprolol Study II</i>
COMMANDER HF	<i>A Randomized, Double-blind, Event-driven, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of rivaroxaban With Placebo for Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Subjects With Heart Failure and Significant Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure</i>
CONSENSUS	<i>Cooperative North Scandinavian enalapril Survival Study</i>
COPERNICUS	<i>Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study</i>
CORONA	<i>Controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure</i>
ELITE	<i>Evaluation of losartan in the Elderly</i>
ELITE II	<i>Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II</i>
EMPHASIZE-HF	<i>Effect of eplerenone in chronic systolic Heart Failure</i>
EPHESUS	<i>Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study</i>
GISSI	<i>Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio</i>
GISSI-HF	<i>Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio-Heart Failure</i>
HEAAL	<i>Effects of high-dose versus low-dose losartan in patients with heart failure</i>
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
MERIT-HF	<i>Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure</i>
PARADIGM-HF	<i>Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure</i>
PREAMI	<i>Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction</i>
RALES	<i>Randomized aldactone Evaluation Study</i>
SAVE	<i>Survival And Ventricular Enlargement</i>
SENIORS	<i>Study of the Effects of nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure</i>
SHIFT	<i>Systolic Heart failure treatment with the If-inhibitor ivabradine Trial</i>
SMILE	<i>Survival of myocardial infarction long-term evaluation</i>
SOLVD	<i>Studies Of Left Ventricular Dysfunction</i>
TOPCAT	<i>Treatment of Preserved Function Heart Failure with an aldosterone Antagonist</i>
TRACE	<i>Trandolapril Cardiac Evaluation</i>
Val-HeFT	<i>Valsartán Heart Failure Trial</i>
VALIANT	<i>Valsartán In Acute myocardial infarction</i>

REFERENCIAS

1. Primer Consenso Venezolano de Insuficiencia Cardíaca 2014. Fundación Venezolana de Insuficiencia Cardíaca (FUNVIC).
2. The CONSENSUS trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.
3. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction

- and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
 5. The PREAMI Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. Results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction. PREAMI study. *Arch Intern Med.* 2006;166:659-666.
 6. 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;97:2202-2212.
 7. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell infarto miocárdico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryltrinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1994;343:1115-1122.
 8. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Baesta L, Brown EJ, 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. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677.
 9. Kober 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;333:1670-1676.
 10. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-828.
 11. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas L, et al. ELITE I Study investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Evaluation of losartan in the Elderly Study. *Lancet.* 1997;349:747-752.
 12. Pitt B, Pool 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: Randomized trial. The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582-1587.
 13. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. HEAAL investigators. Effects of high dose versus low dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure. *Lancet.* 2009;374:1840-1848.
 14. Maggioni AP, Arand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT investigators. Effects of valsartán on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-1421.
 15. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kaber L, Maggioni AP, et al. Valsartán in acute myocardial infarction. Valsartán captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-1906.
 16. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: the Charm Overall Programme. *Lancet.* 2003;362:759-766.
 17. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. CIBIS II: A randomized trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
 18. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and wellbeing in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL. Randomized intervention trial in congestive heart failure. MERIT HF Study Group. *JAMA.* 2000;283:1295-1302.
 19. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, et al. Effect of carvedilol on the morbidity in patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival. COPERNICUS study. *Circulation.* 2002;106:2194-2199.
 20. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure. SENIORS. *Eur Heart J.* 2005;26:215-225.
 21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
 22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
 23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized

- Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-717.
24. Pitt B, Gheorghide M, Zannad F, Anderson JL, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEBUS patients with baseline left ventricular ejection fraction <30 %. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:295-301.
 25. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
 26. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-1392.
 27. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Garg J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. The PARADIGM-HF investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
 28. Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, et al; PARADIGM-HF Investigators. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(3):241-248.
 29. Okomura N, Jhund P, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail* 2016; 9:e003212.
 30. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: Results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1193-1202.
 31. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): Randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-885.
 32. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-533.
 33. Ambrosy AP, Pang PS, Gheorghide M. Digoxin for Worsening Chronic Heart Failure. *JACC Heart Failure.* 2016;4:365-367.
 34. Teerlink JR, Metra M, Zach V, Sabbah HN, Cotter G, Gheorghide M, et al. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev.* 2009;14:243-253.
 35. Wilson J, Reichek N, Dunkman W, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med.* 1981;70:234-239.
 36. Faris R, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson P, Coats A. Diuretics for Heart Failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
 37. Teerlink J, Qian M, Bello N, Freudenberger RS, Levin B, DiTullio MR, et al. Aspirin does not increase heart failure events in heart failure patients. *WARCEF Trial. JACC Heart Fail.* 2017;5:603-610.
 38. Zannad F, Greenberg B, Cleland J, et al. Rationale and design of a randomized, double blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral ribaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and significant coronary artery disease following an exacerbation of heart failure: The COMMANDER HF Trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:735-742.
 39. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-1389.
 40. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Dunselman P, et al for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-2261.
 41. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-1239.
 42. Horwich T. Low-Density lipoprotein in the setting of congestive heart failure: Is lower really better? *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11:343-349.
 43. Horwich TB, Fonarow GC. Reverse epidemiology beyond dialysis patients: Chronic heart failure, geriatrics, rheumatoid arthritis, COPD, and AIDS. *Semin Dial.* 2007;20:549-553.
 44. Van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH, Böhm M, van Veldhuisen DJ. Statins in the treatment of chronic heart failure: A systematic review. *PLoS Med.* 2006;3(8):333.
 45. Silva S, Lourenço P, Paulo C, Ferreira E, Lebreiro A, Sousa A. Statin-induced low cholesterol is not associated with poor outcome in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17:284-290.