

Recomendaciones y estrategias para prevenir y/o retardar la aparición de insuficiencia cardíaca

Recommendations and strategies to prevent and/or delay the initiation of heart failure

Dra. Maite A. González F¹ SVC

¹Cardiólogo Clínico. Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel M. Fuenmayor P.” Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela

INTRODUCCIÓN

Existe considerable evidencia que se puede prevenir o retardar, a través de intervenciones terapéuticas apropiadas, el desarrollo de la insuficiencia cardíaca (IC) logrando un adecuado control de los principales factores de riesgo implicados en la génesis de la misma o el oportuno

CORRESPONDENCIA

Dra. Maite A. González F.
Av. 16 de septiembre. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel M. Fuenmayor P.” Mérida. Venezuela.
Telf. +58 074-2403238
E-mail: alemai1205@gmail.com

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

No tengo conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTO:

Al Dr. Ildelfonso Arocha R. y a la Dra. Eglee Castillo G. por haberme invitado a participar en la Actualización del Consenso Venezolano de Insuficiencia Cardíaca.

Recibido en: octubre, 23 2018
Aceptado en: noviembre, 29 2018

tratamiento de pacientes que cursan con disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo (DSAVI). De esta manera, una intervención efectiva sobre la obesidad, síndrome metabólico, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y la enfermedad arterial coronaria (EAC) logrará prevenir o retardar la aparición de IC. Diferentes guías han sido propuestas por la Fundación Colegio Americano de Cardiología (ACCF) /Asociación Americana del Corazón (AHA) que han evaluado el papel de las modificaciones del estilo de vida ⁽¹⁾, tratamiento de las dislipidemias ⁽²⁾, manejo del sobrepeso y la obesidad ⁽³⁾, manejo de la HTA ⁽⁴⁻⁶⁾ en la población general y en pacientes con riesgo cardiovascular elevado que han contribuido con la reducción de la incidencia de IC. De igual manera, las guías Europeas 2016 ⁽⁷⁾ sobre prevención de la enfermedad cardiovascular enfatizan las estrategias que permiten eliminar o minimizar el impacto de las enfermedades cardiovasculares. A continuación se resumen los aspectos más resaltantes en el manejo de los factores de riesgo más prevalentes cuya intervención adecuada y oportuna permitirán disminuir la ocurrencia de IC.

Hipertensión arterial (HTA). Constituye el factor de riesgo CV modificable de mayor

prevalencia en la población general por encima de los 60 años de edad. El séptimo reporte para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la HTA (JNC 7 por *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* ⁽⁸⁾ establece que cifras de tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg y cifras de tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg son consideradas como HTA. Con esta definición se estima que unos 65 millones de estadounidenses (uno de cada cuatro adultos) tiene HTA ⁽⁹⁾. Sin embargo, la reciente publicación de las nuevas guías de práctica clínica para la prevención, detección, evaluación y manejo de la HTA en el adulto del ACCF/AHA ⁽⁶⁾ han propuesto una nueva definición de HTA donde se establece que el nuevo límite para ser considerado hipertenso es la tensión arterial (TA) $> 130/80$ mmHg. Esta nueva clasificación ha levantado importante polémica desde el punto de vista epidemiológico ya que al día de hoy unos 100 millones de estado unidenses pasarían a ser hipertensos (la mitad de la población adulta) lo que supone un incremento del 14 % respecto a lo estimado con los límites de JNC 7. A su vez, la prevalencia de la HTA está directamente relacionada a la edad, más de la mitad de la población estadounidense por encima de los 65 años es hipertensa y con la nueva definición el 75 % de los varones entre 55 y 75 años son hipertensos. En Latinoamérica y el Caribe la HTA afecta entre el 20 % y el 40 % de los adultos, lo que representa alrededor de unas 250 millones de personas. En Venezuela, tomando como referencia valores de TA ³ 140/90 mmHg, la prevalencia de la HTA es de aproximadamente el 34,3 % ⁽¹⁰⁾ y figura como la segunda causa de pérdida de años de vida saludables por muerte prematura y discapacidad según el estudio de Carga Mundial de Enfermedad del año 2010 ⁽¹¹⁾ realizado por el Instituto para Mediciones y Evaluación de la Salud (IHME) de la Universidad de Washington y la OMS. De la población hipertensa en Venezuela, solo el 68 % recibe tratamiento y de estos, el 50,7 % no logran el adecuado control manteniendo cifras en el rango de HTA ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La HTA es el factor de riesgo CV más prevalente relacionado con la aparición de IC dada su relación

con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y de enfermedad arterial coronaria (EAC). Numerosos estudios han demostrado que lograr un adecuado control de la HTA logra retardar el inicio de la IC y aumenta la sobrevida ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Se han establecido valores metas de TA en diferentes condiciones. Las nuevas guías proponen los siguientes objetivos (Tabla 1).

La HVI es el predictor más importante de desenlaces cardiovasculares adversos en la población hipertensa y es un factor de riesgo independiente para EAC, muerte súbita (MS), IC e ictus ⁽¹⁶⁾. La HVI lleva a cambios en:

- a. La arquitectura del tejido miocárdico dada por fibrosis miocárdica, engrosamiento de las arterias coronarias intramiocárdicas e hipertrofia de los miocitos.
- b. Las alteraciones fisiológicas que se producen como consecuencia de estos cambios estructurales incluyen alteraciones del flujo sanguíneo miocárdico, el desarrollo de un sustrato miocárdico arritmogénico y disfunción diastólica la cual está directamente relacionada al grado de fibrosis miocárdica y es la característica hemodinámica de la enfermedad cardíaca hipertensiva. Una vez que la disfunción diastólica está presente se produce un incremento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (VI) lo que puede llevar a signos de IC clínicamente manifiesta.

Se calcula que al menos un tercio de los pacientes en Estados Unidos con IC es por disfunción diastólica, la cual en comparación con la IC por disfunción sistólica, es más frecuente en mujeres, de edad avanzada y que se conocen hipertensas al momento que desarrollan los síntomas.

Aunque se ha supuesto que la HVI puede llevar a disfunción sistólica, no existe evidencia sólida que haya demostrado que la HVI consecuencia de la HTA sea un factor de riesgo para IC por disfunción sistólica independiente a la EAC. De tal manera que en pacientes con HVI establecida lograr su regresión es un efecto posible y deseable dado que resulta en una significativa reducción de eventos

Tabla 1. Resumen de metas de tensión arterial según ACC/AHA 2017(6):

Meta de TA mmHg	Condición	Clase/Nivel de evidencia
< 130/80	Riesgo CV (ASCVD) a 10 años $\geq 10\%$	I TAS: B-R TAD: C-EO
< 130/80	Riesgo CV (ASCVD) < 10 %	Iib / TAS: B-NR TAD: C-EO
< 130/80	EAC	I / TAS: B-R TAD: C-EO
	IC	I / TAS: B-R TAD: C-EO
	ERC	I / TAS: B-R TAD: C-EO
	Ictus o AIT	Iib / B-R
	DM	I / TAS: B-R TAD: C-EO
	EAP	I / B-NR
TAS < 130 mmHg	Ancianos > 65 años no institucionalizados	I / A

Abreviaturas: ASCVD: Calculador de riesgo Atherosclerotic Cardiovascular Disease; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; EAC: Enfermedad arterial coronaria; IC: Insuficiencia cardíaca; ERC: Enfermedad renal crónica; AIT: Ataque de isquemia transitoria; EAP: Enfermedad arterial periférica.

Clase de recomendación: I beneficio >>> riesgo; IIa: beneficio >> riesgo; IIb: beneficio > riesgo; III beneficio = riesgo o riesgo > beneficio

Nivel de evidencia: A: Alta calidad de evidencia (más de un estudio controlado – aleatorizado o meta-análisis de alta calidad); B-R: Moderada calidad de evidencia (uno o más estudios controlados - aleatorizados o meta-análisis de moderada calidad); B-NR: Moderada calidad de evidencia (uno o más estudios bien diseñados no aleatorizados, estudios observacionales, registros o meta-análisis de estos estudios); C-LD: (estudios de observación aleatorizados o no con limitaciones de diseño y metaanálisis de estos estudios); C-EO: consenso de expertos.

cardiovasculares adversos.

Las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el Diagnóstico y Tratamiento de la IC Aguda y Crónica ⁽¹⁸⁾ establecen como indicación clase I nivel de evidencia A que la HTA debe tratarse para prevenir y retardar el inicio de la IC y se da relevancia al control de la HTA a través de determinados fármacos (diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor AT1 de la angiotensina II (BRA), betabloqueadores) ya que los mismos han demostrado ser efectivos en pacientes con o sin historia de infarto del miocardio (IM).

Un metaanálisis mostró que las terapias antihipertensivas de primera línea basadas en el uso de dosis baja de diuréticos tiazídicos previno el desarrollo de IC en un amplio rango de pacientes comparado con IECA, b-bloqueantes y bloqueadores de los canales del calcio (BCC) ⁽⁶⁾. De igual manera los IECA han demostrado ser muy efectivos en la prevención de la IC ⁽¹⁹⁻²¹⁾ y mucho más significativamente en pacientes con disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto del miocardio (IM) ^(22,23). Los estudios con BRA muestran reducción de la incidencia de IC especialmente en pacientes hipertensos con diabetes mellitus o nefropatía ^(24,25). Sin embargo, los BCC parecen ser los menos efectivos en evitar el desarrollo de IC ^(21,26). Lo que no está claro es si esto aplica solo a los calcio antagonistas dihidropiridínicos o a todos ellos ⁽²⁷⁾. Con respecto a los a-bloqueantes en el estudio ALLHAT el doxazocin mostró ser inferior a la clortalidona en la prevención de IC y estuvo asociado con un riesgo 2 veces mayor a desarrollar IC comparado con el brazo tratado con clortalidona ^(28,29).

En pacientes con IC estadio B con enfermedad cardíaca estructural o disfunción sistólica asintomática del VI el uso de IECA, BRA y betabloqueadores han demostrado beneficios en las siguientes situaciones:

- Los IECA ⁽³⁰⁻³²⁾ o BRA ^(33,34) en intolerancia a IECA) en pacientes con historia reciente de IM

o síndrome coronario agudo (SCA) y fracción de eyección reducida (FER) del VI previenen el desarrollo de IC sintomática y reducen la mortalidad.

- Los IECA en pacientes con FER sin historia previa de IM o síntomas de IC evitan la aparición de síntomas⁽³³⁻³⁵⁾.
- Los betabloqueadores en pacientes con historia de infarto reciente o antiguo, o síndrome coronario agudo y FER han demostrado reducir la mortalidad^(36,37).

Aunque el beneficio de los IECA, BRA y betabloqueadores en estos estudios no fue valorado directamente en pacientes con hipertensión o para valorar el efecto de ellos como terapia antihipertensiva propiamente dicha, el 40 % al 60 % de los pacientes incluidos en estos estudios eran hipertensos.

En conclusión, en pacientes con IC estadio A (asintomáticos con factores de riesgo para IC) y en estadio B (pacientes con daño cardíaco estructural como hipertrofia del VI asintomáticos) la HTA debe ser tratada y controlada de acuerdo a los lineamientos actuales de las guías de práctica clínica para reducir el riesgo a desarrollar IC y evitar la aparición de síntomas. Los pacientes con IC estadio C y D ya muestran síntomas y signos claros de IC y las estrategias de tratamiento están orientadas a mejorar los síntomas y reducir mortalidad en condiciones más avanzadas de la enfermedad. La idea de implementar las medidas de control de los factores de riesgo es evitar llegar a los estadios avanzados de la IC.

Diabetes Mellitus (DM). Es considerada como una enfermedad cardiovascular. Múltiples estudios de observación han demostrado que los pacientes diabéticos tienen un riesgo mayor a desarrollar IC⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. En el estudio del Corazón de Framingham, la DM estuvo asociada a un riesgo 2 veces mayor en hombres y cerca de 4 veces mayor en mujeres a desarrollar IC independientemente de la presencia de HTA, enfermedad arterial coronaria (EAC), hipertrofia ventricular izquierda o enfermedad

valvular⁽⁴⁰⁾. En el estudio de seguimiento epidemiológico NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) la diabetes se asoció de manera independiente a un riesgo del 80 % a desarrollar IC⁽³⁹⁾. De igual manera, en el estudio del corazón de Framingham el riesgo atribuible a la población de IC asociado a la diabetes mellitus fue de 6 % en hombres y 12 % en mujeres^(40,41).

Dado el impacto en el riesgo CV que conlleva la DM, las pautas 2018 de los Estándares de Cuidado Médico en DM⁽⁴²⁾ enfatizan nuevamente, como en años anteriores, la importancia de prevenir o retardar la aparición de la DM tipo 2 y establecen las siguientes recomendaciones:

1. Realizar al menos un monitoreo anual para pacientes con prediabetes, es decir, aquellos con glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dL, una glucemia a las dos horas pos carga de 75 gramos de glucosa entre 140 y 199 mg/dL y/o hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5,7-6,4 %.
2. Referir a los pacientes con prediabetes a un programa de intervención en la modificación del estilo de vida (Programa de Prevención de la Diabetes) con el objetivo de lograr una reducción del 7 % del peso corporal inicial, instruir sobre la importancia de aumentar la intensidad del ejercicio físico (como caminar rápidamente) durante, por lo menos, 150 minutos a la semana.
3. Hacer uso de herramientas tecnológicas basadas en internet como las redes sociales, aprendizaje a distancia o aplicaciones móviles que incorporen comunicación bidireccional que contribuyan a la modificación efectiva del estilo de vida.
4. Instruir sobre la importancia de una dieta saludable, baja en calorías y grasas saturadas como por ejemplo la dieta mediterránea la cual es relativamente alta en ácidos grasos monoinsaturados.
5. El uso de metformina en pacientes prediabéticos debe ser considerada especialmente en aquellos con IMC ≥ 35 kg/m², menores de 60 años y mujeres con antecedente de diabetes gestacional.
6. Se debe llevar a cabo de manera precoz la

detección y tratamiento de los factores de riesgo modificables para enfermedades cardiovasculares en los pacientes prediabéticos.

Los mecanismos que contribuyen a un mayor grado de IC en pacientes con diabetes son multifactoriales e incluyen la asociación con otros factores de riesgo como HTA, EAC, enfermedad renal, obesidad y la disfunción cardíaca a la que contribuye la diabetes de manera independiente y sin estar presentes otros factores de riesgo en lo que se conoce como cardiomiopatía diabética cuyo desarrollo se relaciona con mayor estrés oxidativo, inflamación, disfunción autonómica ocasionando por diferentes vías alteraciones en los cardiomiocitos y en la función del miocardio generando disfunción diastólica y sistólica del VI y el desarrollo final de lo que se ha llamado IC diabética ⁽⁴⁵⁾.

En pacientes con IC estadio A o B se recomienda como indicación clase I nivel de evidencia C el lograr un adecuado control glucémico siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica. De esta manera, las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) ⁽⁴²⁾ establecen los siguientes lineamientos en relación al control glucémico para la prevención de eventos cardiovasculares:

- Lograr una meta de HbA1c < 7 % en la mayoría de los pacientes reduce la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares de la DM.
- Se sugiere una meta más cercana a < 6,5.% para pacientes sin historia de hipoglucemia, con diabetes de corta duración, tratada con modificaciones del estilo de vida o solo metformina, con larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular establecida.
- Una meta menos estricta de HbA1c < 8 % en pacientes con historia de hipoglucemia severa, expectativa de vida limitada, complicaciones avanzadas micro y macrovasculares, diabetes de larga data e importantes comorbilidades asociadas.

En relación con las opciones del tratamiento farmacológico, la metformina constituye la terapia de primera línea, ha demostrado ser segura y se ha asociado con mejoría en los resultados de estudios de cohorte observacional de pacientes diabéticos con IC ^(46,47).

En los últimos años, han surgido dos nuevas clases de drogas: los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (conocidos como SGLT2) y los agonistas del receptor GLP1 (conocidos como GLP-1) o también llamados miméticos de incretinas que han demostrado reducir el riesgo cardiovascular más allá de su beneficio sobre el control glucémico. Particularmente la empaglifozina (un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 a nivel renal) ha demostrado reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC ⁽⁴⁸⁾. Otro aspecto interesante de este fármaco es que la intensificación de la terapia hipoglucemiante que derive en un mayor control de la HbA1c asociando empaglifozina con otros agentes no redujo el riesgo a desarrollar IC, lo que plantea su beneficio más allá de la reducción de la glucemia. Se ha propuesto que el beneficio en prevenir la ocurrencia de IC está mediado por la inhibición del intercambio sodio-hidrógeno y no por su efecto sobre la reabsorción de la glucosa.

Similares resultados a los obtenidos con empaglifozina en el estudio EMPA-REG ⁽⁴⁸⁾ fueron obtenidos con canaglifozina en el programa CANVAS ⁽⁴⁹⁾ con una reducción similar del riesgo cardiovascular y de las hospitalizaciones por IC. Los análogos de la GLP-1, liraglutide y semaglutide, reducen significativamente la mortalidad cardiovascular y la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores; sin embargo no incidieron de manera significativa sobre la reducción de las hospitalizaciones por IC.

Otros agentes hipoglucemiantes no han demostrado reducir de manera convincente el riesgo de eventos cardiovasculares y más bien se han asociado con un aumento en el riesgo a desarrollar IC.

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Esta patología se mantiene como la principal causa para el desarrollo de IC. Toda estrategia que permita reducir su aparición de EAC y/o la ocurrencia de un SCA permitirá reducir la incidencia de IC. En tal sentido, se recomienda el uso de estatinas en pacientes de alto riesgo o con antecedentes de enfermedad cardiovascular sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo para reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares, la mortalidad y la aparición de IC (Recomendación Clase I nivel de evidencia A) ⁽¹⁸⁾. En la población general y en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), la hipercolesterolemia se ha asociado consistentemente con una mayor ocurrencia de eventos cardiovasculares, mortalidad y desarrollo de IC ^(50,51). De allí que el uso de estatinas, siguiendo las pautas de las guías de práctica clínica para el manejo del colesterol ⁽²⁾, permitirán alcanzar las metas que han demostrado reducir el riesgo cardiovascular.

Los análisis retrospectivos de estudios en pacientes con EAC sin historia de IC han demostrado una reducción en el riesgo a desarrollar IC y del número de hospitalizaciones por IC en pacientes que recibían estatinas ⁽⁵²⁾. Sin embargo, se ha descrito una relación paradójica entre las cifras de colesterol y desenlaces clínicos con mayor mortalidad y sobrevida más corta en los portadores de cifras bajas de colesterol. Incluso, esta relación inversa ha sido observada en IC tanto de origen isquémica como no isquémica y se ha establecido como punto de corte niveles de colesterol total entre 190 y 200 mg/dL ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Vale la pena señalar que esta afirmación en cuanto a la relación paradójica niveles de colesterol y eventos clínicos se ha derivado de estudios retrospectivos. A la fecha existen solo dos estudios prospectivos aleatorizados con estatinas en pacientes con IC establecida y en los que no se consideraron los niveles de colesterol: el estudio CORONA ⁽⁵⁶⁾ llevado a cabo en pacientes mayores de 60 años e IC de etiología isquémica y el ensayo GISSI-HF ⁽⁵⁷⁾ en pacientes con IC de diversa etiología. Ambos estudios no demostraron una reducción significativa en el punto final primario compuesto a pesar de una reducción en los niveles

de LDL-C y de la proteína C reactiva.

Por otra parte en pacientes con EAC sin disfunción sistólica del VI o IC, se recomienda utilizar los IECA para prevenir o retrasar la aparición de IC y reducir la mortalidad cardiovascular ⁽⁵⁸⁾. Asimismo, en pacientes con disfunción sistólica del VI asintomática con o sin historia de infarto del miocardio, los IECA están indicados para prevenir o retardar el inicio de la IC y prolongar la vida ⁽¹⁹⁻²⁴⁾. En caso de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la revascularización temprana reduce el tamaño del infarto y el riesgo a desarrollar disfunción sistólica del VI e IC con FER ⁽⁵⁹⁾. A su vez, la instauración precoz del tratamiento con IECA, bloqueadores beta o antagonistas del receptor es mineral o corticoides (ARM) (especialmente cuando se asocia con disfunción sistólica del VI), reduce la tasa de hospitalizaciones por IC y la mortalidad.

En pacientes con historia de infarto del miocardio y disfunción sistólica asintomática del VI (DSAVI), los betabloqueadores están recomendados para prevenir o retardar la aparición de síntomas y prolongar la sobre vida ^(37,38). Por el contrario, en pacientes con FER del VI a sintomáticos, independientemente de la etiología que la genera, un IECA reduce el riesgo de IC que requiere hospitalización. Este beneficio no se ha demostrado con los betabloqueadores o los ARM. Asimismo, el aumento a dosis máximas toleradas de antagonistas del sistema renina-angiotensina y betabloqueadores puede mejorar la evolución, incluida la IC de los pacientes coronarios con concentraciones plasmáticas elevadas de péptidos natriuréticos (PN) ^(60,61).

En pacientes con EAC estable, el uso de aspirina u otra terapia antiagregante plaquetaria, ni la revascularización coronaria han demostrado reducir el riesgo a desarrollar IC o reducir la mortalidad.

Otros factores de riesgo

Existen además de los mencionados, otros factores de riesgo modificables que deben ser modificados para reducir la ocurrencia de IC.

a. Obesidad. Definida como un índice de

masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m² es un claro factor de riesgo para desarrollar IC ⁽⁶²⁾. Aunque la relación entre sobrepeso/obesidad y la incidencia de IC puede estar asociada con cambios cardiacos anatómicos y hemodinámicos relacionados con el exceso de masa corporal ⁽⁶³⁾, la evidencia reciente sugiere que la relación está también influida por cambios metabólicos, inflamatorios y hormonales asociados con ella. A su vez, la obesidad está estrechamente vinculada con la resistencia a la insulina y al desarrollo de diabetes lo cual contribuye en parte a la asociación obesidad e IC. Aun cuando existen claros beneficios de la reducción del peso sobre el sistema cardiovascular tales como disminución de la masa del VI, disminución de la TA y disminución de las presiones de llenado del lado izquierdo y derecho del corazón, el impacto del tratamiento de la obesidad sobre el desarrollo de la IC es desconocido. Las recientes guías para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos ⁽³⁾ subrayan la importancia de la prevención y tratamiento del sobrepeso y la obesidad como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y de morbilidad y mortalidad por causa cardiovascular pero no hacen recomendaciones específicas sobre la prevención de IC o del tratamiento de la obesidad en pacientes con IC establecida. Sin embargo, dada la asociación entre obesidad e IC por las razones mencionadas, es plausible que la pérdida de peso vía intervención dietética, la realización de actividad física, el uso de farmacoterapia aprobada (ej. Orlistat) o la cirugía bariátrica puedan reducir la incidencia de IC, aunque no hay estudios prospectivos que hayan examinado específicamente la relación reducción de peso con la ocurrencia de IC como resultado.

Ahora bien, se ha observado que los obesos, una vez que desarrollan IC tienen una mortalidad menor que el resto de los pacientes. Esta paradoja, aún sin explicación satisfactoria, fue confirmada en un estudio en el que se demostró que el sobrepeso y la obesidad se asociaron con un 23 % y un 25 % de reducción del riesgo de mortalidad a 10 años respectivamente, en pacientes con IC establecida ^(64,65).

Dos son las teorías probables que pudieran explicar esta paradoja: la más simple es que los obesos tienen una mayor reserva de masa corporal para enfrentar el efecto catabólico de la enfermedad y la segunda hipótesis se vincula con los procesos inflamatorios. Los obesos y las personas con sobrepeso tienen algunos factores que los protegen de la inflamación (lipoproteínas que neutralizan las toxinas liberadas por ciertas bacterias intestinales; un mayor número de receptores para el factor de necrosis tumoral (FNT)), lo que inhibe el FNT circulante; y lleva a una respuesta disminuida del sistema neurohumoral ⁽⁶⁶⁾.

- b. Consumo de alcohol y tabaquismo.** Aunque la cesación tabáquica no ha demostrado reducir el riesgo sobre la incidencia de IC, la asociación epidemiológica con el desarrollo de enfermedad cardiovascular ⁽⁶⁷⁾ sugiere que la recomendación en relación al cese del tabaquismo debe ir seguida de un beneficio clínico. Por su parte, la vinculación entre el consumo de alcohol y el riesgo a desarrollar IC de Novo tiene una forma en U, con un riesgo menor cuando el consumo es moderado (hasta 7 tragos a la semana) ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. Una mayor ingesta lleva al desarrollo de una cardiomiopatía tóxica, la cual una vez instaurada implica el cese definitivo del consumo de alcohol.
- c. Actividad física.** Está reportada una asociación inversa entre esta y el riesgo a desarrollar IC. Un reciente metaanálisis encontró que realizar actividad física mayor a la recomendada por las guías se asociaba con una reducción sustancial en el riesgo en la ocurrencia de IC ⁽⁷¹⁾.
- d. Modificaciones del estilo de vida.** Este aspecto, aunque mencionado de último es quizás el de mayor importancia en la reducción real del riesgo cardiovascular y se relaciona con la llamada prevención primordial cuyo impacto radica en lograr evitar la aparición de los factores de riesgo como obesidad, HTA, diabetes mellitus, etc. los cuales, una vez establecidos y a pesar de que se logre un adecuado control con llevan un riesgo cardiovascular mayor para la población. Un estilo de vida saludable parece estar relacionado con una reducción del riesgo

a desarrollar IC. El estudio *Physicians Health Study* (1982-2008) demostró que los participantes con un estilo de vida saludable tuvieron un menor riesgo a desarrollar IC a lo largo de su vida ⁽⁷²⁾. Seis factores de vida saludable fueron evaluados: índice de masa corporal (IMC) < 25 kg/m², no fumar, realizar ejercicio regular (≥5 veces/semana), ingesta alcohólica moderada (5-14 veces/semana), consumo de cereales en el desayuno, de frutas y vegetales (≥ 4 porciones/día). Durante 22,4 años de seguimiento en 20 900 hombres, 1 200 (5,7 %) desarrollaron IC. Mientras mayor era el número de elementos relacionados con una vida saludable, menor fue el riesgo de desarrollar IC. El riesgo a lo largo de la vida para aquellos que no cumplían ningún factor de estilo de vida saludable fue 21,2 % mayor comparado con tan solo el 10,1 % para aquellos con ≥ 4 factores. Esto demuestra que la piedra angular en la verdadera reducción del

riesgo cardiovascular y por ende en la ocurrencia de IC radica en llevar un estilo de vida saludable.

Uso de medicamentos que pueden causar o exacerbar la IC. Numerosas drogas han demostrado que pueden causar o exacerbar la IC por diferentes mecanismos: toxicidad miocárdica directa, por efecto inotrópico, lusotrópico y/o cronotrópico negativo, por exacerbación de la HTA, por un aporte mayor de sodio o por interacción droga a droga que limita el efecto beneficioso de los medicamentos para IC. Para evitar esto, se deben conocer los efectos potencialmente negativos de las drogas utilizadas en diferentes escenarios haciendo énfasis en las terapias utilizadas para el tratamiento del cáncer. A continuación se presenta la tabla modificada de la última actualización del año 2016 de la Asociación Americana del Corazón sobre las drogas que pueden causar o exacerbar IC ⁽⁷³⁾.

Tabla 2. Drogas que pueden ser causa o exacerbación de la IC(73)

Droga o clase terapéutica	Asociación con IC			Nivel de evidencia para inducción o precipitación de IC	Mecanismos posibles	Inicio	Comentarios
	Causa toxicidad miocárdica directa	Exacerba disfunción miocárdica presente	Magnitud en la inducción o precipitación de IC				
Analgésicos							
COX, inhibidores no selectivos (AINES)		X	Mayor	B	Inhibición de prostaglandinas que lleva a retención de sodio y agua, incremento de la resistencia vascular sistémica y menor respuesta a los diuréticos	Inmediato	
Cox inhibidores selectivos (COX-2)		X	Mayor	B			

Continúa en pág.179...

...continuación Tabla 2.

Medicación anestésica							
Anestésicos volátiles o inhalados							
Desflurane	X	Mayor	B	Depresión miocárdica, vasodilatación periférica, actividad simpática atenuada	Inmediato	Solo la inducción no es utilizada debido a la inestabilidad hemodinámica e irritación de la vía aérea en pacientes con IC	
Enflurane	X	Mayor	B				
Halotano	X	Mayor	B				
Isoflurane	X	Mayor	B				
Sevoflurane	X	Mayor	B				
Anestésicos intravenosos							
Dexmedetomidine	X	Moderado	B	Agonista Adrenérgico α_2	Inmediato	No usado como anestésico continuo	
Etomidato	X	Moderado	B	Supresión de la función adrenal			
Ketamina	X	Mayor	B	Inotrópico (-)			
Propofol	X	Moderado	B	Inotrópico (-), Vasodilatación			
Medicamentos para la DM							
Biguanidas							
Metformina	X	Mayor	C	Incrementa el metabolismo anaeróbico y aumenta el ácido láctico	Inmediato a tardío (según función renal)		
Tiazolidinedionas	X	Mayor	A	Posible Bloqueo de los canales del calcio	Inmediato	Puede ser reversible al discontinuar, NO recomendado en IC sintomática	
Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa - 4							
Saxagliptina	X	Mayor	B	Desconocido	Inmediato o tardío	Puede ser un efecto de clase	
Sitagliptina	X	Mayor	B				
Medicación antiarrítmica							
Antiarrítmicos clase I							
Flecainida	X	Mayor	B	Inotrópico (-) Efecto proarrítmico	Inmediato a intermedio		
Disopiramida	X	Mayor	B				
Antiarrítmicos Clase III							
Sotalol	X	Mayor	B	Proarrítmico. Bloqueo β	Inmediato a intermedio		

Continúa en pág.180...

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS PARA INSUFICIENCIA CARDÍACA

...continuación Tabla 2.

Otros antiarrítmicos

Dronedarona		X	Mayor	A	Inotrópico (-)	Inmediato Intermedio
-------------	--	---	-------	---	----------------	-------------------------

Medicación antihipertensiva

Bloqueadores α_1

Doxazosin		X	Moderado	B	Estimula el receptor β_1 con incremento de la renina y aldosterona	Intermedio a tardío
-----------	--	---	----------	---	--	---------------------

Bloqueadores de los canales del calcio

Diltiazem		X	Mayor	B	Inotrópicos (-)	Inmediato a Intermedio
Verapamilo		X	Mayor	B		
Nifedipina		X	Moderado	C		

Adrenérgicos de acción central

Moxonidina		X	Mayor	B	Posible estimulación simpática	Intermedio
------------	--	---	-------	---	--------------------------------	------------

Vasodilatadores periféricos

Minoxidil		X	Moderado	C	Desconocido	Intermedio
-----------	--	---	----------	---	-------------	------------

Medicamentos antimicóticos

Itraconazol		X	Mayor	C	Inotrópico (-)	Inmediato a Intermedio	Contraindicado para tratar onicomicosis. Considerar solo en caso de infecciones micóticas que comprometan la vida. Reversible
Anfotericina B	X		Mayor y Moderado	C	Desconocido	Intermedio	Reversible al discontinuar con alguna mejoría de la FEVI

Medicación antineoplásica

Antraciclinas

Doxorubicina	X	X	Mayor	A	Estrés oxidativo prolongado	Inmediato (raro)	Irreversible Riesgo mayor con dosis acumulativas
Daunorubicina	X	X		A	causado por los metabolitos	Intermedio y tardío	

Continúa en pág.181...

...continuación Tabla 2.

Epirubicina	X	X		A	secundarios del alcohol		mayores. Efecto tardío puede ocurrir > 20 años después de la primera dosis
Idarubicina	X	X		A			
Mitoxantrona	X	X		A			
Agentes alquilantes							
Ciclofosfamida	X	X	Mayor y Moderado	B	Estrés oxidativo	Inmediato	Puede ser reversible. Se resuelve dentro 3-4 semanas
Ifosfamida	X	X		B			
Mitomicina	X	X	Moderado	C	Reducción a semiquinone. Estrés oxidativo	Intermedio	Puede ser reversible. Ocurre a una media de 3 ciclos a dosis >30 mg/m ²
Antimetabolitos							
5-Fluoracilo	X	X	Mayor y Moderado	B	Desconocido. Posiblemente	Inmediato	Puede ser Reversible.
Capecitabina	X	X		C	Vasoespasm coronario		Cardiomiopatía Takotsubo observada. Resuelve en semanas
Terapia dirigida							
Bevacizumab	X	X	Mayor y Moderado	A	VEGFA	Intermedio	Puede ser reversible. Asociado con HTA significativa
Imatinib	X	X	Moderado	B	Abl, PDGFR,c-kit	Intermedio	Raro. Se asocia a mayor edema
Interferón	X	X	Mayor y Moderado	C	Desconocido	Inmediato	Reversible al discontinuar
Interleukina- 2	X		Mayor	C	Citotoxicidad miocárdica	Inmediato	Raro
Lepatinib	X	X	Mayor y Moderado	A	ErbB2	Intermedio	Puede ser reversible
Pertuzumab	X	X	Mayor y Moderado	C	ErbB2, citotoxicidad dependiente de anticuerpos	Intermedio	Puede ser reversible
Sorafenib		X	Menor	B	VEGFR, PDGFR	Intermedio	Asociado con HTA significativa
Sunitinib	X	X	Mayor	B	VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-kit, AMP-kinasa	Intermedio	Puede ser reversible. Asociado a HTA significativa

Continúa en pág.182...

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS PARA INSUFICIENCIA CARDÍACA

...continuación Tabla 2.

Trastuzumab	X	X	Mayor y Moderado	A	ErbB2. Citotoxicidad dependiente de anticuerpos	Intermedio	Puede ser reversible con cese temporal de la terapia o inicio de la medicación para IC
Taxanes							
Paclitaxel	X	X	Moderado	B	Potenciación de Antraciclinas	Intermedio	Separar la administración de las antraciclinas de los taxanes
Docetaxel	X	X		B			
Otros medicamentos para el cáncer							
Talidomida		X	Menor	C	Desconocido	Desconocido	Acentuación del edema e interacción con la terapia para IC Raro
Lenalidomida	X	X	Mayor	C	Miocarditis	Inmediato	
Medicamentos hematológicos							
Anagrelida	X		Mayor	A	Possible inhibición de PD IV	Inmediato a tardío	
Cilostazol		X	Mayor	A	Inhibición de PD III resultando en arritmias	Desconocido	Contraindicado en pacientes con IC
Medicamentos neurológicos y psiquiátricos							
Antiepilépticos							
Carbamazepina		X	Mayor	C	Inotrópico y Cronotrópico (-) Deprime la fase 2 de la repolarización, suprime la automaticidad del nodo sinusal y la conducción AV	Inmediato (con sobredosis) a Intermedio	Reversible al discontinuar
Pregabalina		X	Moderado a Menor	C	Bloquea los canales del calcio tipo L	Inmediato a Intermedio	
Antidepresivos							
Antidepresivos Tricíclicos		X	Moderado	C	Inotrópico (-). Propiedades Proarrítmicas	Intermedio a tardío	Reversible al discontinuar
Citalopram		X	Mayor	A	Prolongación del QT	Intermedio	No recomendado en paciente con

Continúa en pág.183...

...continuación Tabla 2.

				dependiente de la dosis		IC descompensada, No exceder de 40 mg/día	
Antiparkinsonianos							
Bromocriptina	X	Mayor	B	Exceso en actividad de serotonina que lleva a daño valvular	Intermedio a tardío	Removido del mercado EE.UU. Se mantiene en Europa	
Pergolida	X	Mayor	A				
Pramipexola	X	Mayor	A	Desconocido	Intermedio a tardío		
Antipsicóticos							
Clozapina	X	Mayor	C	Hipersensibilidad mediada por IgE, bloqueo de los canales de calcio	Intermedio a tardío		
Medicamentos antimigraña							
Ergotamina	X	Mayor	C	Exceso de actividad de serotonina que lleva a daño valvular	Tardío	Puede NO ser reversible al discontinuar	
Metisergida	X	Mayor	C				
Supresores del apetito	X	Mayor	A	Daño valvular	Intermedio	Fenfluramina, dexfenfluramina y sibutramina han sido removidos del mercado EE.UU	
Medicación Bipolar							
Litio	X	Mayor	C	Degeneración miofibrilar directa, estimulación adrenérgica. Interferencia con el flujo del ión calcio	Intermedio a tardío	Reversible al discontinuar	
Medicación pulmonar							
Albuterol	X	X	Mayor a Moderado	Albuterol	Menor capacidad de respuesta del receptor β con mayor exposición	Intermedio a tardío	Mayor riesgo con uso sistémico. Riesgo dosis-respuesta con uso inhalado
Bosentan		X	Mayor	A	Desconocido	Tardío	

Continúa en pág.184...

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS PARA INSUFICIENCIA CARDÍACA

...continuación Tabla 2.

Epoprostanol	X		Mayor	A	Desconocido	Inmediato	Contraindicado en IC
Agentes reumatológicos							
Inhibidores TNF- α	X	X	Mayor	A	Mediado por Citokinas	Intermedio	Para Infliximab. Evitar su uso en pacientes con IC moderada a severa. No administrar dosis > 5 mg/kg
Antimaláricos							
Cloroquina	X	X	Mayor	C	Inhibidor intracelular de enzimas lisosomales	Intermedio a tardío	Efecto con exposición a largo plazo y a altas dosis. Puede ser reversible si es detectado considerar biopsia endomiocárdica con examen microscópico de electrón
Hidroxicloroquina	X	X	Mayor	C			
Agentes urológicos							
Doxazosin		X	Moderado	C	Estimulan el receptor β 1 con incremento de la renina y aldosterona	Tardío	
Prazocin		X	Moderado	C			
Tamsulosina		X	Moderado	C			
Terazosin		X	Moderado	C			

Abreviaturas: AINE: Antiinflamatorios no esteroideos, Abl: Virus de la leucemia murina Abelson; AMP-Kinasa: Quinasa de la proteína activada-AMP; AV: Aurículo-ventricular; c-kit: Proteína quinasa de la tirosina kit; COX-2: Ciclooxygenasa 2; Erb-B2: Receptor de la quinasa tirosina 2; Flt-3: Como quinasa de tirosina-Fms; IgE: Inmunoglobulina E; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PD: Fosfodiesterasa; PDGFR: Receptor de factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TNF- α : Factor alfa de necrosis tumoral; VEGFA: Factor de crecimiento vascular endotelial-ligando A; VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial.

Magnitud de precipitación o exacerbación de IC. Mayor: Efectos que ponen en peligro la vida o conducen a visitas a la sala de emergencia u hospitalización; Moderado: Efectos que pueden llevar a una visita clínica adicional, cambios en la clase funcional, o deterioro de la enfermedad CV (HTA, dislipidemia, síndrome metabólico) o conducir a síntomas que justifican un cambio permanente en el régimen de medicación a largo plazo; Menor: Efectos que conducen a un aumento transitorio en la evaluación/vigilancia del paciente o que inducen síntomas que llevan a un cambio transitorio de medicamentos.

Nivel de evidencia de la precipitación o exacerbación de la IC. Nivel A: Múltiples poblaciones evaluadas. Datos derivados de múltiples ensayos aleatorizados, controlados o meta análisis. Nivel B: Poblaciones evaluadas limitadas. Datos derivados de un solo ensayo aleatorizado, controlado o no aleatorizado. Nivel C: Poblaciones evaluadas muy limitadas. Los datos han sido recabados en reportes de casos, estudios de casos, opinión de expertos y opinión consensuada.

Inicio del efecto. Inmediato: El efecto se demuestra a la primera semana de administrado el medicamento. Intermedio: cuando se demuestra en semanas o meses de administrada la droga. Tardío: Comprobación dentro de ≥ 1 años de la administración del fármaco.

CONCLUSIONES

Uno de los desafíos más resaltantes en la práctica clínica es lograr que la población se adhiera a un estilo de vida saludable con un adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular. A pesar de adoptar modificaciones en el estilo de vida, prevención y óptimo tratamiento de la HTA, DM, obesidad, enfermedad arterial coronaria, dislipidemia, e intervenciones médicas apropiadas, la prevalencia de la IC sigue en aumento. Esto debido a que los eventos se retardan con el tratamiento más intensivo de las patologías agudas como en los síndromes coronarios agudos y por el envejecimiento de la población. De allí que es imprescindible continuar implementando estrategias que permitan educar a la población sobre la importancia de llevar un estilo de vida saludable de manera de minimizar la posibilidad de desarrollar comorbilidades claramente relacionadas con la enfermedad cardiovascular, es decir, hacer énfasis en la prevención primordial. Sin embargo, una vez establecidos los factores de riesgo clásicos mencionados, su adecuado manejo utilizando los fármacos apropiados y a la dosis necesaria para alcanzar las metas que han demostrado beneficio es posible reducir de manera convincente la morbilidad y mortalidad cardiovascular con énfasis en la IC.

REFERENCIAS

- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 (25 suppl 2): S76-S99.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, BaireyMerz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S1-S45.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41518-X. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.005. [Epub ahead of print].
- Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group . 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
- Chobanian AV, Bakris GI, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
- Rosendorff C, Lackland D, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation*. 2015;131:e435-e470.
- López Nouel R, Hurtado D, López Gómez L, Acosta Martínez J, Chazzin G, Castillo E, et al. Una aproximación a conocer la prevalencia de hipertensión arterial, factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida en Venezuela. *Avan Cardiol*. 2014;34(2):128-134.
- Global Burden of Disease Study 2010. Venezuela Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010). Results

- 1990-2010. <http://www.healthdata.org/>: Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). 2013.
12. Informe sobre la situación de la salud cardiovascular en la República Bolivariana de Venezuela. Plan estratégico 2014-2015 de la Sociedad Venezolana de Cardiología. www.saber.ula.ve
 13. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, et al. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1997;278:212-216.
 14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-1898.
 15. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-1625.
 16. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: Management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48:326-341.
 17. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373: 2103-2116.
 18. 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.
 19. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-2544.
 20. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.
 21. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:1305-1315.
 22. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
 23. 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;355:1575-1581.
 24. Magid DJ, Shetterly SM, Margolis KL, Tavel HM, O'Connor PJ, Selby JV, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus beta-blockers as second-line therapy for hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:453-458.
 25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-869.
 26. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J Letal; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003;138:542-549.
 27. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1214-1218.
 28. Baker DW. Prevention of heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:333-346.
 29. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283:1967-1975.
 30. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
 31. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, 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;327:669-677.
 32. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North

- Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS): The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.
33. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions: The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:685-691.
 34. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, Schmieder RE, et al. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2009;120:1380-1389.
 35. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: A bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011;171:384-394.
 36. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: A follow-up study. *Lancet.* 2003;361:1843-1848.
 37. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1385-1390.
 38. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Betaadrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33:916-923.
 39. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161:996-1002.
 40. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979;241:2035-2038.
 41. Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, et al, HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation.* 2003;107:1284-1290.
 42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes— 2018. *Diabetes Care.* 2018;38(Suppl 1):S51-S54.
 43. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275:1557-1562.
 44. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart.* 2011;97:1304-1311.
 45. Marwic T, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:339-351.
 46. Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J Card Fail.* 2010;16(3):200-206.
 47. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):53-58.
 48. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. EMPA-REG study. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
 49. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657.
 50. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990;322:1700-1707.
 51. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J.* 1991;121(pt 1):951-957.
 52. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail.* 1997;3:249-254.
 53. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2002;8:216-224.
 54. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1933-1940.
 55. Afsarmanesh N, Horwich TB, Fonarow GC. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. *Am Heart J.* 2006;152:1077-1083.
 56. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland J, Cornel J, et al. Rosuvastatin for older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:1-14.

57. GISSI-HF investigators. Effects of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-1239.
58. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581-588.
59. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.
60. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: The STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310:66-74.
61. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): A prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1365-1372.
62. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-313.
63. Morricone L, Malavazos AE, Coman C, Donati C, Hassan T, Caviezel F. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: Relationship with visceral fat. *Obes Res*. 2002;10:489-498.
64. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and Cardiovascular Disease. Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1925-1932.
65. Pasca A, Montero JC, Pasca L. Paradoja de la obesidad. *Insuf Card*. 2012;7:67-70.
66. Arena R, Lavie CJ. The obesity paradox and outcome in heart failure: Is excess bodyweight truly protective?. *Future Cardiol*. 2010;6(1):1-6.
67. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677-1682.
68. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Håkansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: The cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail*. 2015;8:422-427.
69. Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2015;36:939-945.
70. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail*. 2015;17: 367-373.
71. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, et al. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: A meta-analysis. *Circulation*. 2015;132:1786-1794.
72. Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA*. 2009;302:394-400.
73. Page R, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM et al; American Heart Association Clinical Pharmacology and Heart Failure and Transplantation Committees of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:32-69.