

QUE HAY DE NUEVO EN INSUFICIENCIA CARDIACA (IC)

DR. IGNACIO MARIN LEON
MEDICINA INTERNA
HU V ROCIO

XXXII CONGRESO SADEMI

MOJACAR- JUNIO 2016



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

Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands)

GUIA DE PRACTICA CLINICA A LA ANTIGUA

Table 1.2 Level of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

GUIA DE PRACTICA CLINICA A LA ANTIGUA

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

CAMBIOS RESPECTO A GPC 2012

NUEVA DEFINICION SEGÚN FRACCION DE EYECCION (FE)

MAS CLAROS CRITERIOS DIAGNOSTICOS

**NUEVO ALGORITMO DIAGNOSTICO PARA LA IC NO AGUDA AMBULATORIA,
BASADO EN LA PROBABILIDAD CLINICA**

**RECOMENDACIONES PARA PREVENIR O RETRASAR LA IC CLINICA Y LA
MORTALIDAD**

**IRRUPCION DE LOS INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA Y
NEPRILISINA (ARNIS)**

MODIFICA CRITERIO DE TERAPIA DE RESINCRONIZACION

DESARROLLO DE CRITERIOS DE TERAPIA TEMPRANA

**NUEVO ALGORITMO PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE IC AGUDA EN
BASE A PRESENCIA DE CONGESTION O HIPOPERFUSION**

HIT 8: NUEVA DEFINICION SEGÚN FE

- **IC-FE INTERMEDIA (I): FE: 40-49 %** <<< HF-midrangeEF HFmrEF>>>
- Importancia de la FE INTERMEDIA, ya que los estudios solo demuestran mejoría de morbilidad y mortalidad EN REDUCIDA, y es probable que estos pacientes en zona GRIS puedan beneficiarse distintivamente de la P y R
- **PERMITE centrarse en la la REDUCIDA (<40 %) diagnosticar la cardiopatía en LA FASE ESTRUCTURAL, PREVIA A SINTOMAS, PARA INSTAURAR TRATAMIENTO** que pueden mejorar morbi-mortalidad
- Los de FE intermedia **PROBABLEMNET TIENEN CIERTO COMPONENTE DE DIASTOLICA QUE ESTAN PROGRESANDO A SISTOLICA Y DILATACION**
- **TERMINOLOGIA:** UNA VEZ QUE HAY UN EPISODIO DE IC DE NOVO, ya siempre hay Diagnostico DE IC CRONICA (a partir del mes, bien como estable en HYHA x o descompensada (excepción de situaciones con cura completa como taquimiocardiopatía, takotsubo, miocarditis viral)

HIT 7: MODIFICA CRITERIO DE TERAPIA DE RESINCRONIZACION

1.- TRC SE RECOMIENDA EN IC-FEr (FE < 35 %) SINTOMATICA CON TRTº OPTIMO EN RITMO SINUSAL Y BRIHH SI

-* QRS >150 ms, MEJORA SINTOMAS, Y MORTALIDAD (1). REC I-A

-* QRES 130-149 ms, MEJORA SINTOMAS, Y MORTALIDAD (1). REC I-B

2.- TRC MEJOR QUE MARCAPASOS SI IC.FEr, indpendiente de sintomas, que tenga indicacion de MP, POR BLOQUEO AV, INCLUYENDO SI FA, MEJORA MORBILIDAD (1). REC I-A

3.- CONTRAINDICA TRC SI QRS <130 MS (2). REC III-A

(1) Cleland JG, ET ALS An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013; 34:3547–56.

(2) Linde C, ET ALS. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. Eur Heart J 2013;34:2592–9

HIT 6: DESARROLLA CRITERIO DE TERAPIA TEMPRANA

SIGUIENDO MODELO DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

1.- FASE AGUDA: ESTABILIZAR PERFUSION:

- FRECUENCIA CARDIACA
- TENSION ATERIAL
- OXIGENACION

2.- FASE ESTABILIZACION

MEJORIA DE SINTOMAS

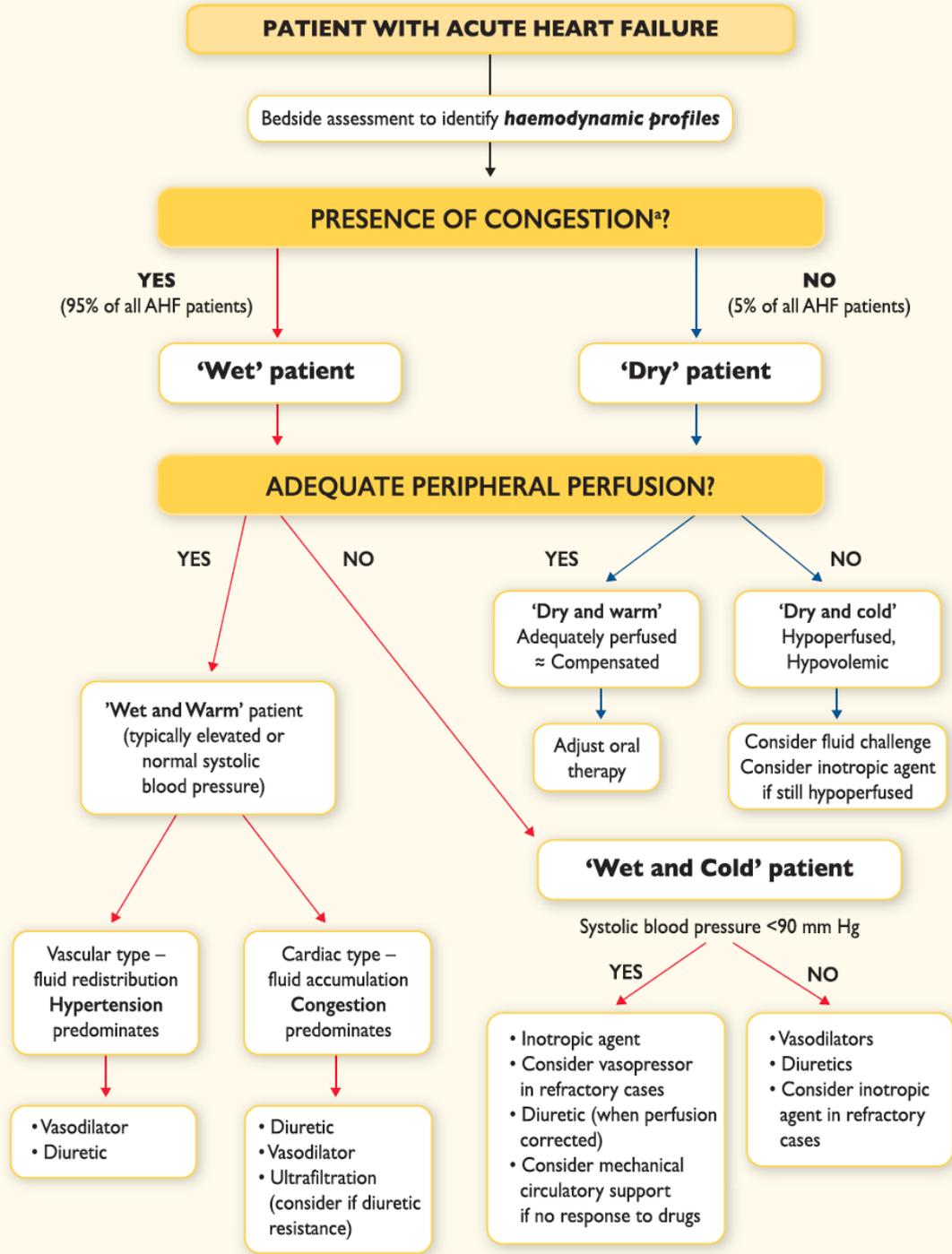
INICIO DE TERAPIA CRONICA

3.- FASE CRONICA

PREVENCION DE DESCOMPENSACION Y MORTALIDAD

HIT 5: NUEVO ALGORITMO

PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO
DE IC AGUDA EN BASE A PRESENCIA DE
CONGESTION O HIPOPERFUSION

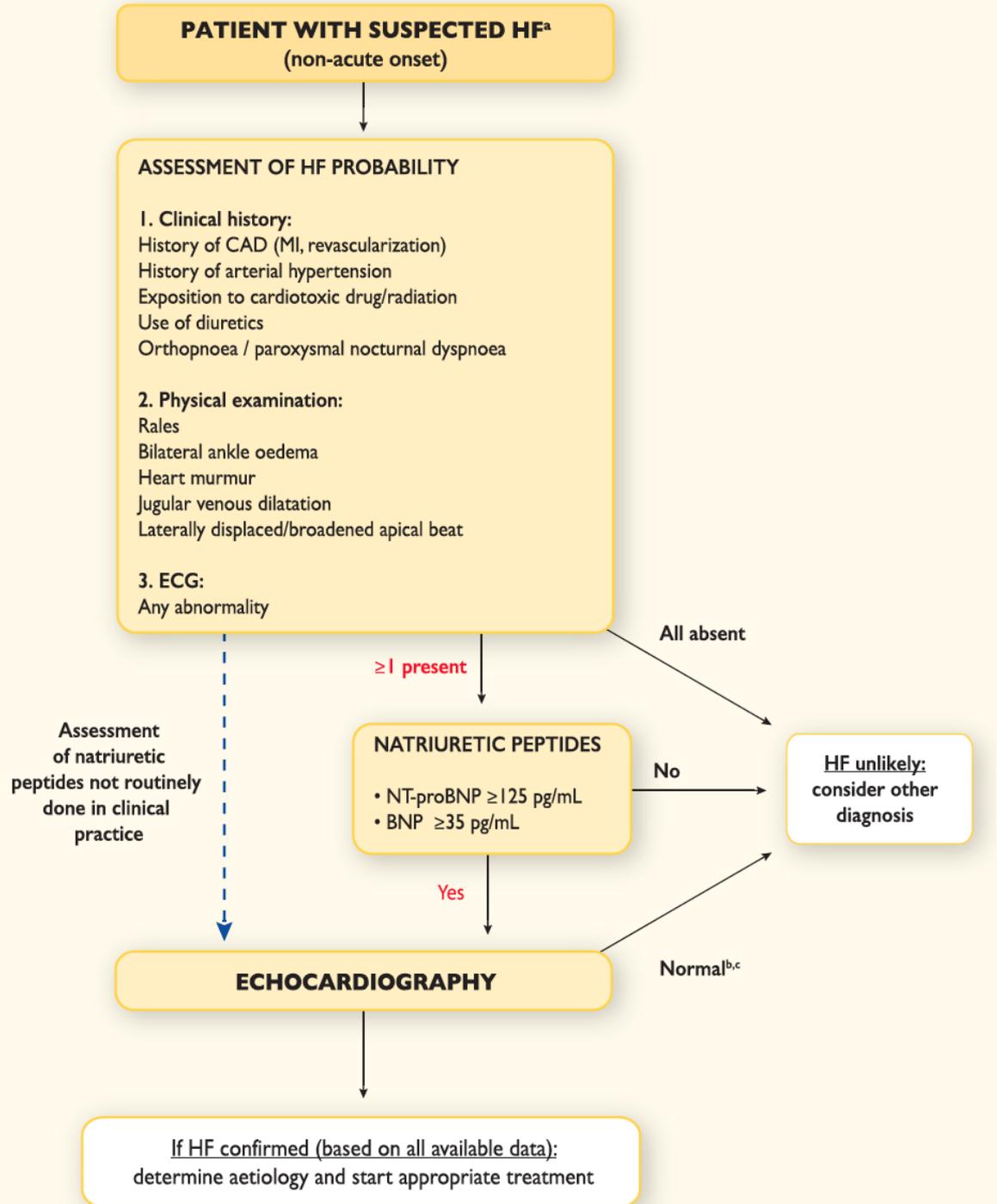


HIT 4: MAS CLAROS CRITERIOS DIAGNOSTICOS

- **NT-PBNP COMO CRITERIO DE EXCLUSIÓN. VP+ 0,98 /// VP-: 0,50**
- **NO HAY IC SI**
 - NO HAY FACTORES DE RIESGO (HTA, CI, OBESIDAD),
 - EXPLORACION SIN SIGNOS TIPICOS: IY, LATIDO PUNTA, EDEMA BILATERAL
 - EL EKG ES NORMAL
- **ESPECIALMENTE COMPLEJO ES EL DIAGNOSTICO DE IC-FEP**
 - FE POR ECO
 - ALTERACION ESTRUCTURAL: CAI, HVI, DISFUNCION DIASTOLICA

HIT 3:

NUEVO ALGORITMO DIAGNOSTICO PARA LA IC NO AGUDA
AMBULATORIA, BASADO EN LA PROBABILIDAD CLINICA



HIT 2: REC PARA RETRASAR O PREVENIR LA IC O MORTALIDAD

*** TRATAR DM; HTA; TABACO; OBESIDAD, LIPIDOS, REVASCULARIZAR, ETC**

+ UN DAI PROLONGA LA VIDA, SI EN PACIENTES ASINTOMATICOS . REC I-B

- CON FE < 30 % AL MES Y MEDIO DEL IAM,

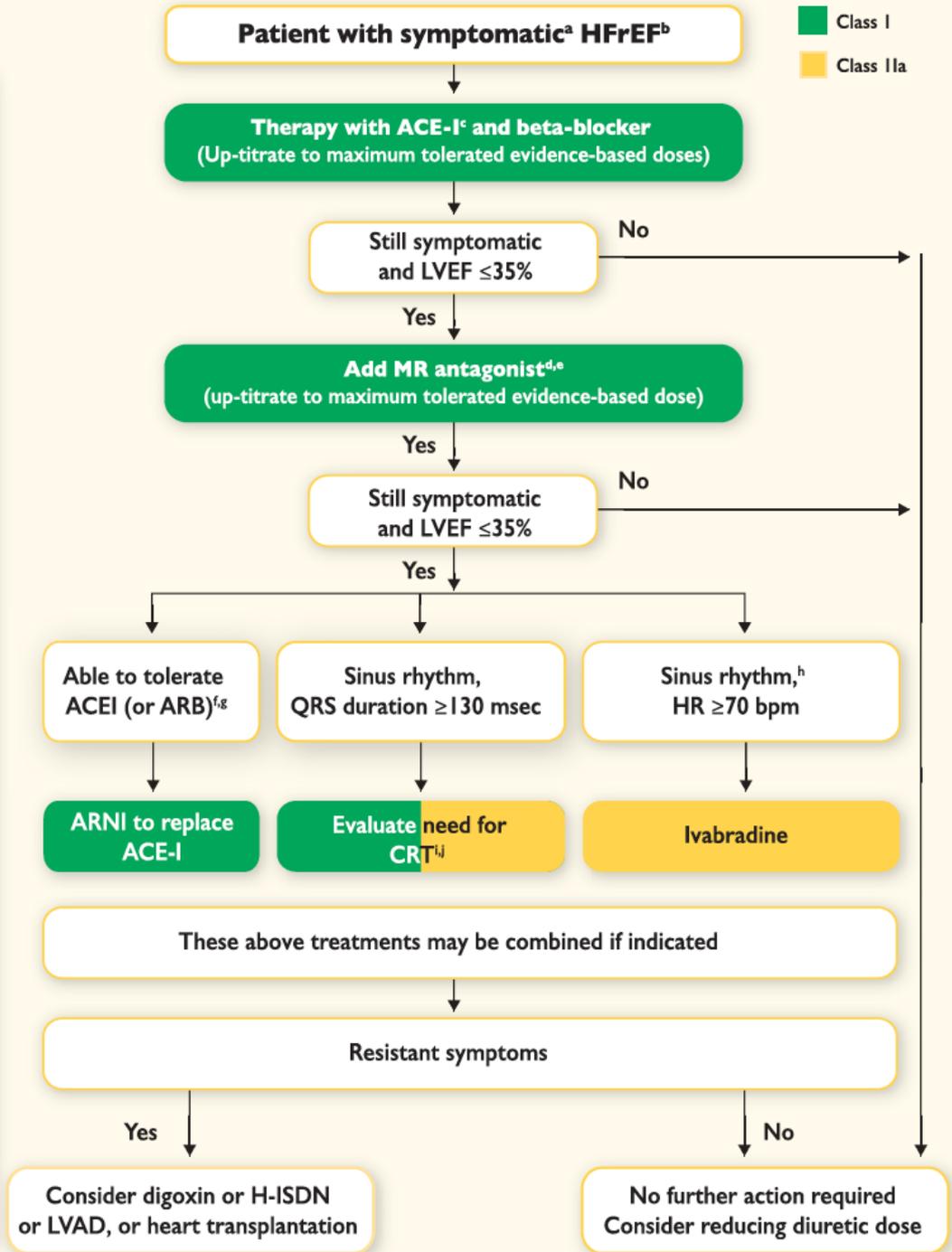
+ NO ISQUEMICAS CON FE < 30% A PESAR DE TRTº OPTIMO,

Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;**292**:2874–2879.

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;**351**:2481–2488.

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

If LVEF $\leq 35\%$ despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD



EVITAR DESCOMPENSACIONES

* CONFIRMAN LA IBABRADINA **REC IIa-B**

* ALERTAN DE NUEVO SOBRE LA DIGOXINA **REC IIb-B**, por dudas sobre riesgo de morbi-mortalidad

• DAI **REC I-A**,

+ PREVENCIÓN 2ª RECUPERADO DE ARRITMIA GRAVE CON ALTERACIÓN HEMODINÁMICA, SI LA SUPERVIVENCIA ESPERADA ES >1 A

* PREVENCIÓN 1ª SI CI, CON BUENA CALIDAD Y EXPECTATIVA DE VIDA Y FE <35 % SINTOMÁTICO II-III (NO IV) TRAS > 3 MESES DE T ÓPTIMO

IC- FE P O INTERMEDIA

REC I-C

iiiiiiBUENO, TRATALE.....LOS SINTOMA:

(DIURETICOS SI CONGESTION) O

LAS COMORBILIDADES

- DM: METFORMINA E INHB TRASPORTE DE G
- HTA: IECA. AMCORTICOIDES, DE BB SOLO EL NEBIVOLOL HA DEMOSTRADO DISMINUIR REINGRESOS
- EPOC
- OBESIDAD

CONTROL DE LA FRECUENCIA VENTRICULAR

- NO SE SABE BIEN OPTIMA, PERO ESTA ENTRE 60 Y 100 L/M (POR EKG),
- PREFERIBLEMENTE >70.
- USAR BB O DIGOXINA,
- EVITAR ACA Y AMIODARONA

CONTROL DEL RITMO

ESCASA EVIDENCIA, DE QUE LA REVERSION A RS MEJORE LA MORBIMORTALIDAD, SI NO **REC IIB-B**

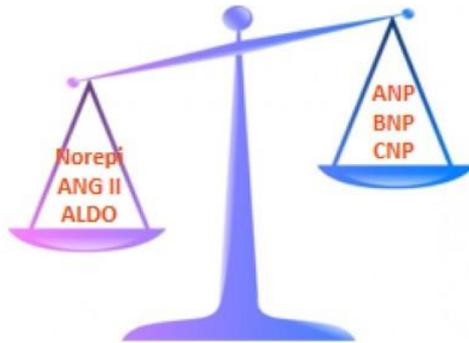
* ES INMEDIATA

* DESENCADENANTE PUNTUAL (FIEBRE, TIRODES

HIT 1:

**IRRUPCION DE LOS INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE LA
ANGIOTENSINA Y NEPRILISINA (ARNIS // INRA)**

Modificación terapéutica de la respuesta neurohormonal en la insuficiencia cardiaca (I)



**Alteración de la hemodinámica
cardiaca y sistémica
(a corto plazo)**
**Daño del miocardio y del tejido
de otros órganos diana
(a medio-largo plazo)**



**Normalización de la hemodinámica
cardiaca y sistémica
(a corto plazo)**
**Protección del miocardio y del
tejido de otros órganos diana
(a medio-largo plazo)**

Neprilisina: múltiples nombres

- Primera descripción en 1974 por Kerr & Kenny.
- Múltiples nombres desde entonces.
- Recientemente se ha impuesto «neprilisina»: NEP.

Endopeptidasa
neutra 24.11

Neprilisina
(NEP)

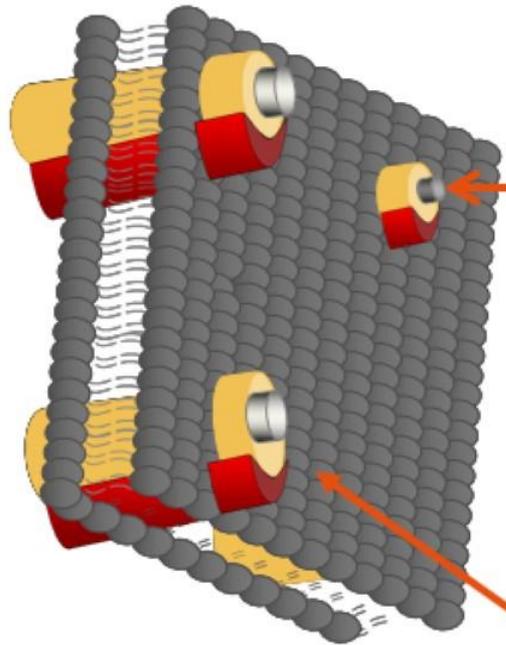
CALLA
(*common acute
lymphocytic leukemia
antigen*)

CD 10

Encefalinasa

Metalopeptidasa
de membrana
variante 1

NEP: receptor transmembrana «promiscuo»



Péptidos vasoactivos endógenos

Vasodilatadores: péptidos natriuréticos, adrenomedulina, bradicinina.

Vasoconstrictores: angiotensina I y II, endotelina 1.

Otros péptidos

Oxitocina, péptidos opioides, sustancia P, gastrina, péptido vasoactivo intestinal, β -amiloide.

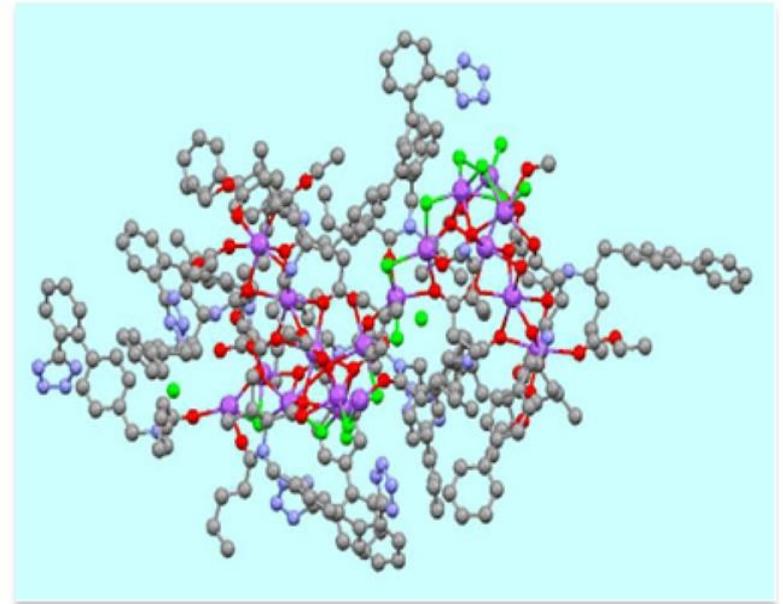
Metabolitos
inactivos



clinlCa

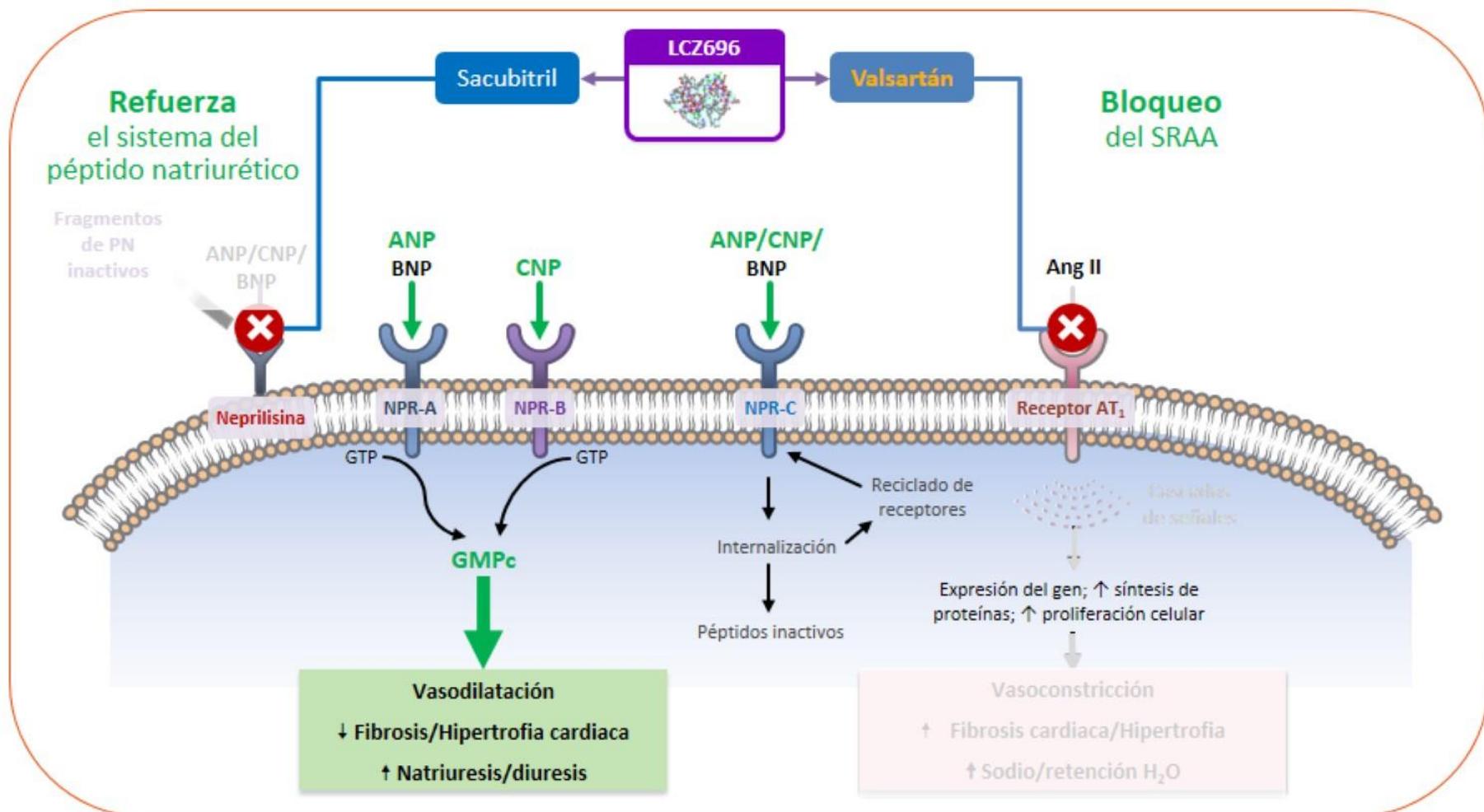
>2010 - Inhibición doble: NEP-I + ARA II (INRA) (LCZ696)

- LCZ696 es un fármaco nuevo que provoca simultáneamente una inhibición de la neprilisina y un bloqueo de receptores AT₁.
- LCZ696 es una sal compleja con dos mitades activas:
 - Sacubitril (AHU377) – un profármaco que se metaboliza en el inhibidor de la neprilisina LBQ657, y
 - Valsartán – un bloqueante de receptores AT₁.(en una proporción molar 1:1)

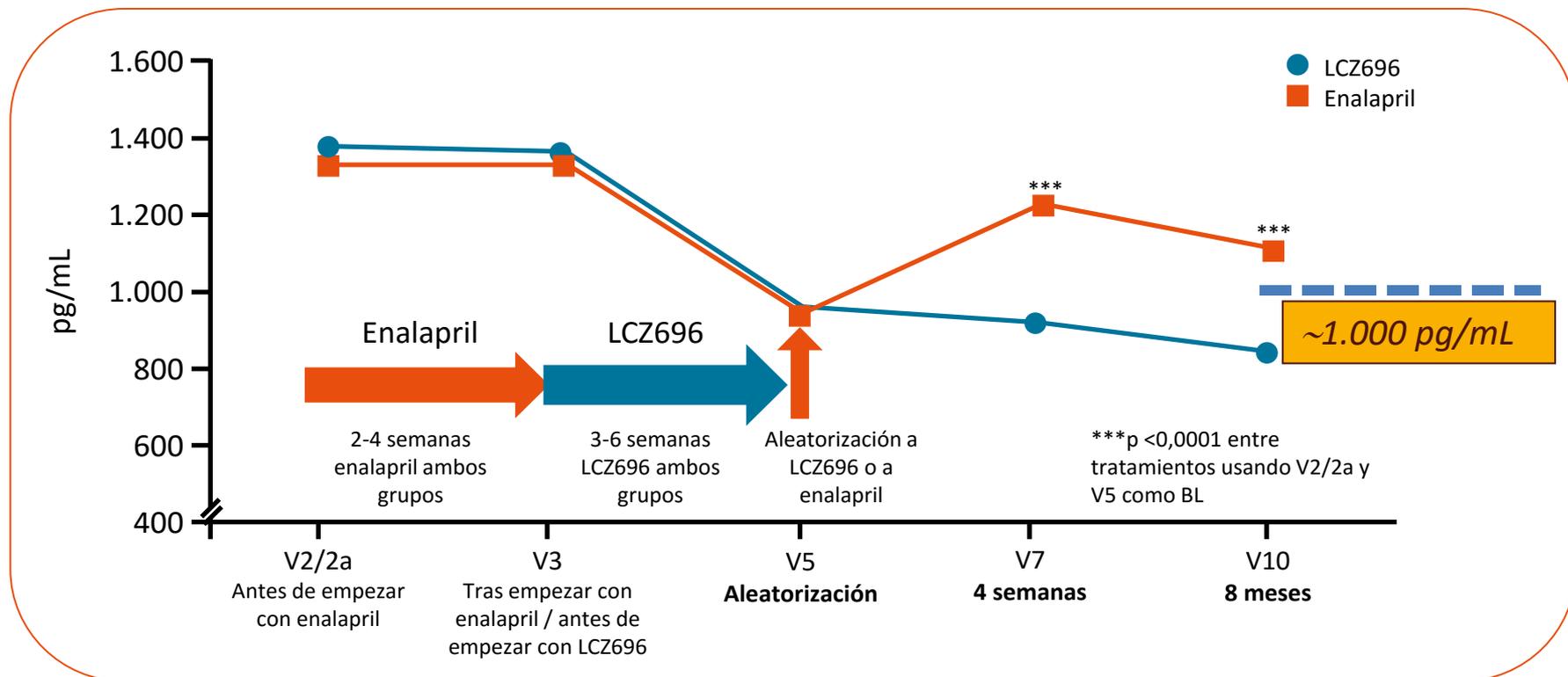


Estructura 3D de LCZ696

LCZ696 refuerza los efectos beneficiosos de los PNs y bloquea los perjudiciales del SRAA

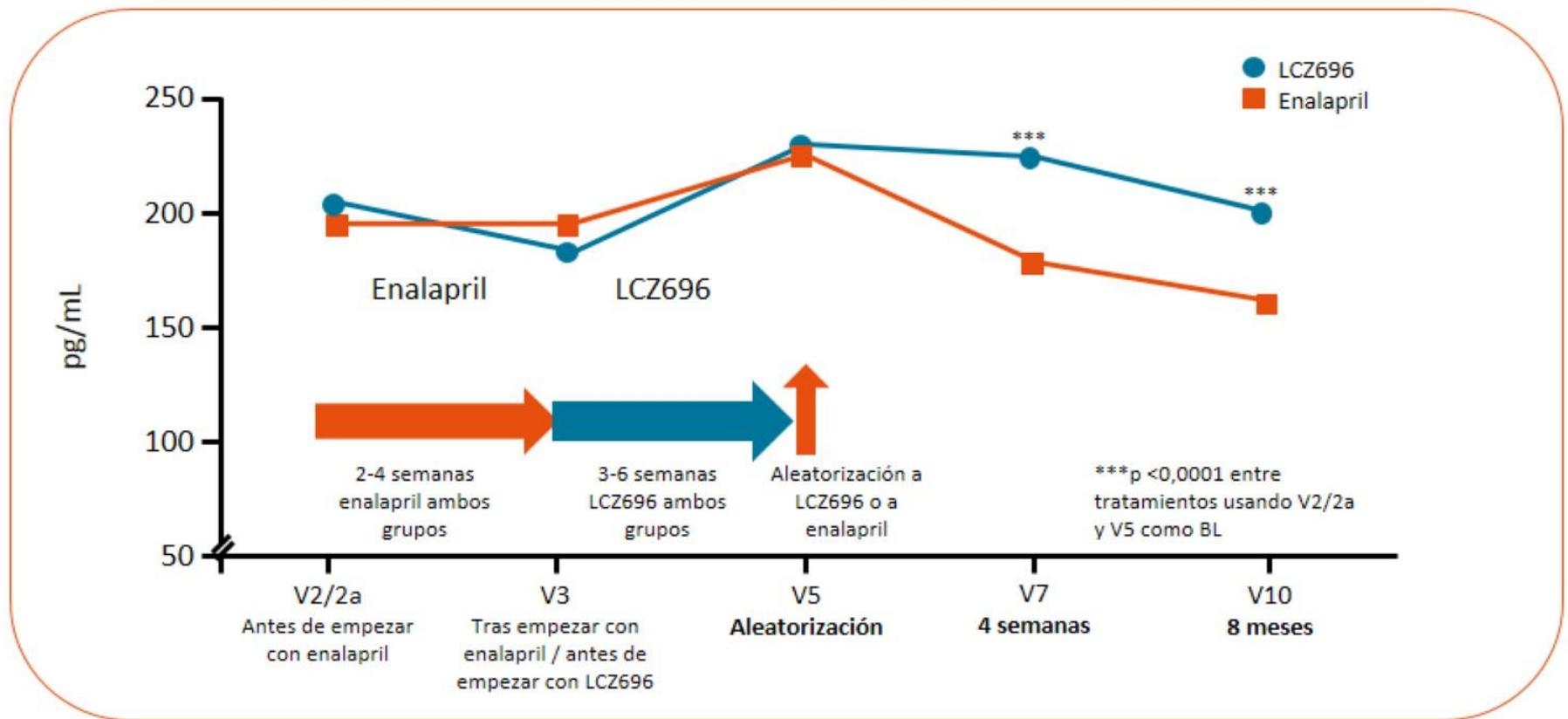


LCZ696 reduce significativamente los niveles de NT-proBNP



- En los pacientes tratados con LCZ696 se observaron concentraciones estables de NT-proBNP menores que las de los tratados con enalapril, ya desde las 4 semanas, que se mantenían a los 8 meses.

Niveles elevados de BNP de forma sostenida reflejan la inhibición de NEP obtenida por LCZ696



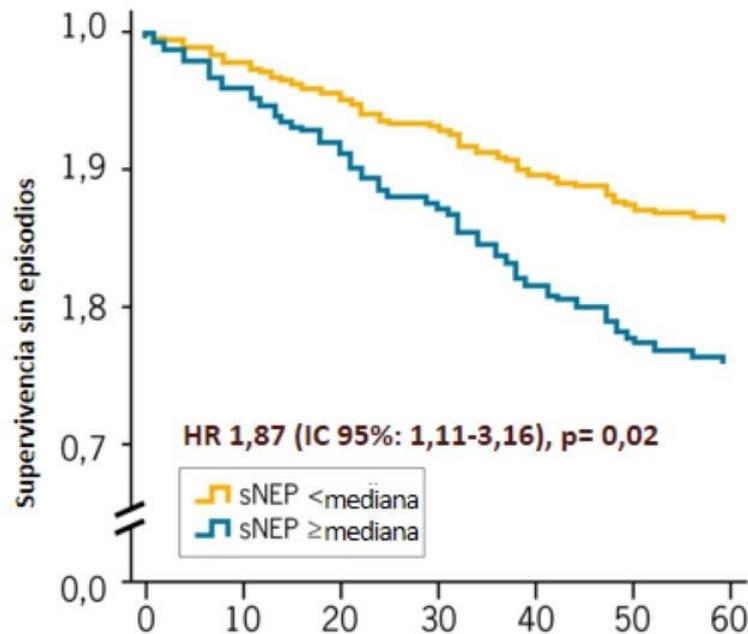
Post-PARADIGM: PNs como biomarcadores

BNP \neq NT-proBNP

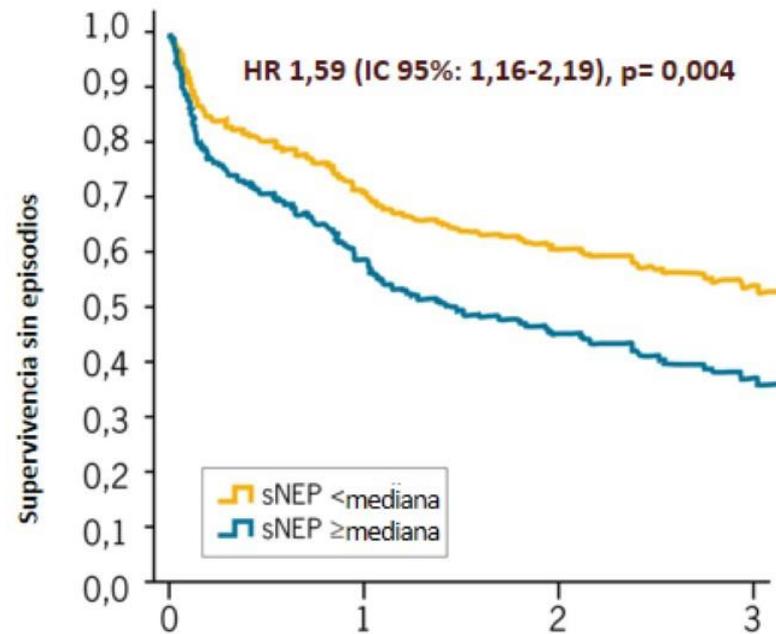
- 
- Diagnóstico.
 - Pronóstico y estratificación del riesgo.
 - Monitorización.
 - Terapia dirigida.

sNEP en la IC aguda

Criterio de valoración combinado – 60 días



Criterio de valoración combinado – 60 días



- La sNEP está elevada en la IC aguda y tiene valor pronóstico, lo que argumenta a favor de iniciar LCZ696 en la fase intrahospitalaria.

sNEP: neprilisina soluble; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Bayés-Genís A, et al. JACC Heart Fail. 2015 (in press).

RESUMEN DE NEPRILESINA

ES UNA METALOPROTEASA TRANSMEMBRANA UBICUA QUE DEGRADA PNs

LA ADMINISTRACION DIRECTA DE PN ES INSUFICIENTE >>> ESTIMULA SRAA

BLOQUEO DE NEP DISMINUYE NT-BNP Y AUMENTA BNP >>> NUEVO MARCADO

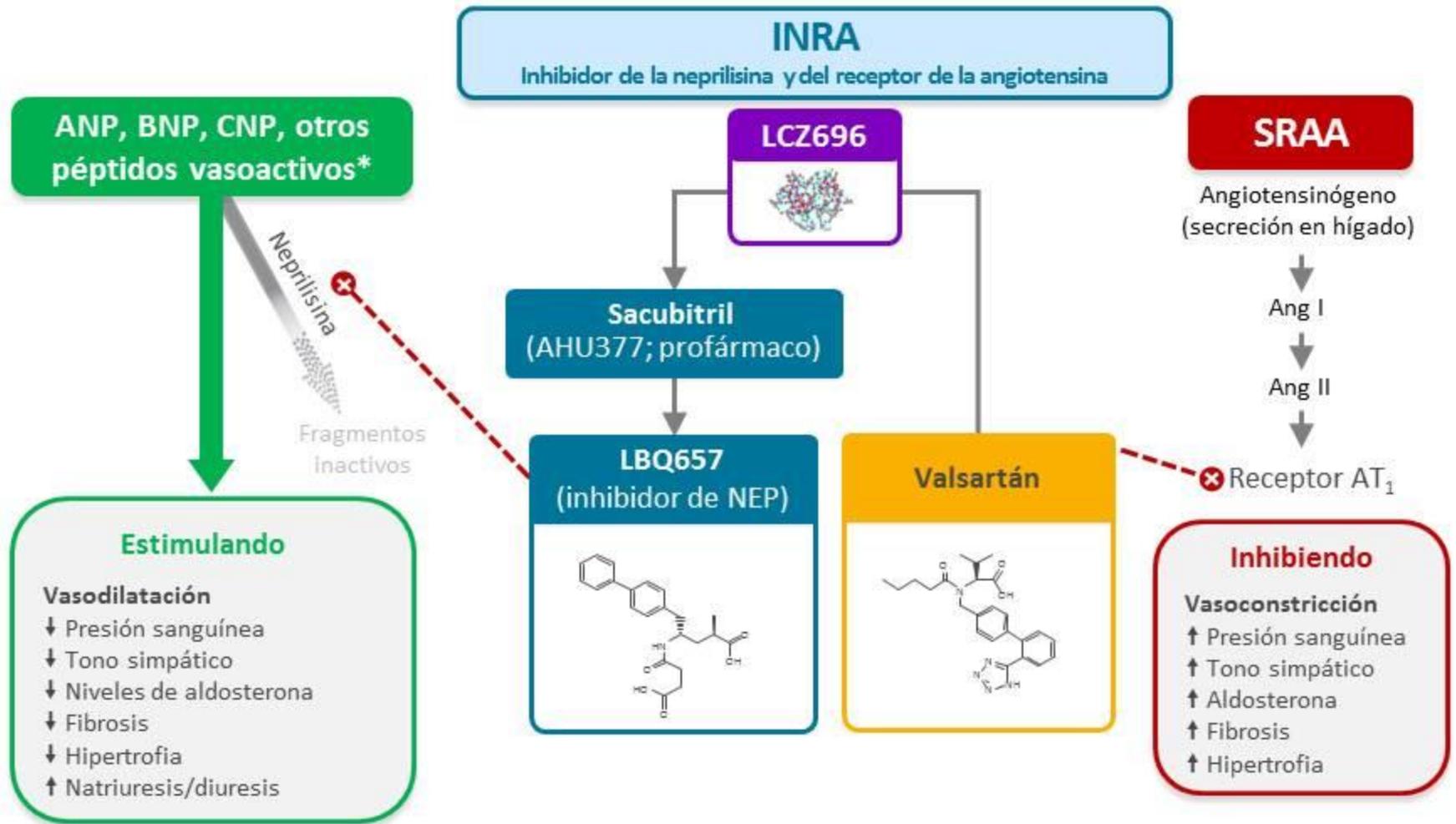
LA FORMA SOLUBLE DE NEP TIENE VALOR PRONOSTICO EN IC

LA INHIBICION DE LA DEGRADACION DE LA BRADICININA ES ESCASA

- DEPENDE DE 4 ENZIMAS, SOLO BLOQUEA 1
- ESCASO ANGIOEDEMA

LCZ696: inhibición SRAA + inhibición neprilisina

Doble inhibición, beneficio sinérgico



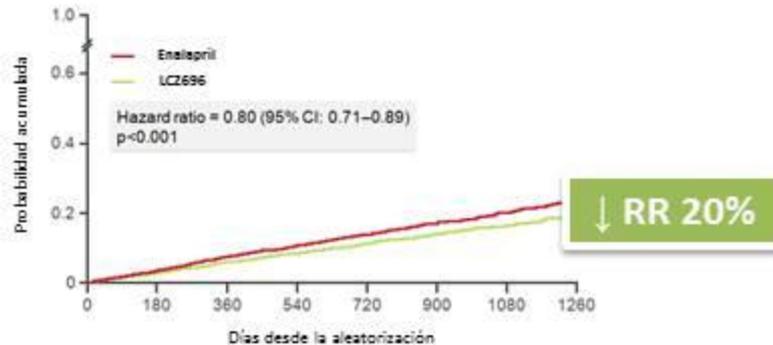
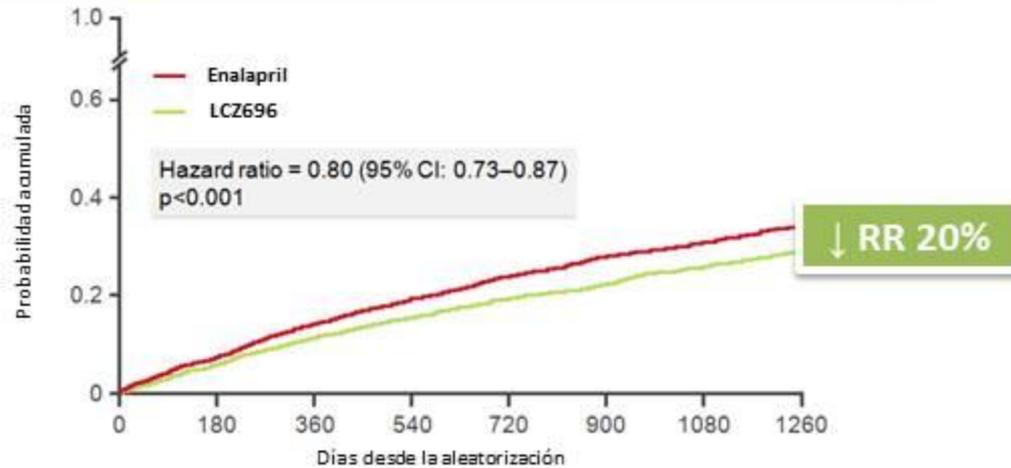
* Sustratos de neprilisina listados en orden de relativa afinidad por NEP: ANP, CNP, Ang II, Ang I, adrenomedulina, sustancia P, bradicinina, endotelina-1, BNP, INRA.

1. Levin et al. N Engl J Med. 1998; 339: 321-328.
2. Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy. 2002; 22: 27-42.
3. Schrier & Abraham. N Engl J Med. 1999; 341: 577-585.
4. Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg. 2012; 9: e131-e139.
5. Feng et al. Tetrahedron Letters. 2012; 53: 275-276.

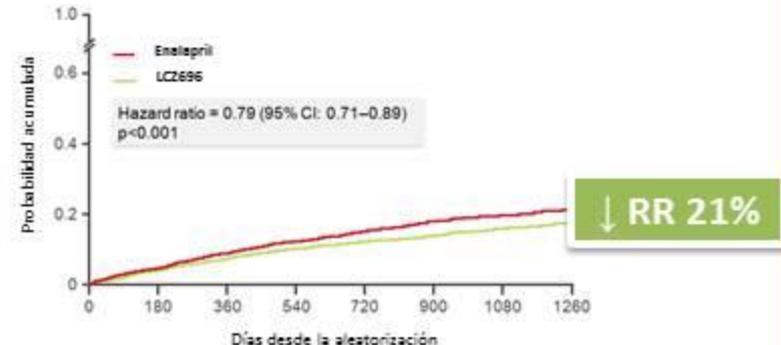
PARADIGM-HF

Resultados: objetivo primario

Objetivo primario: muerte CV o primera hospitalización por IC



Muerte CV

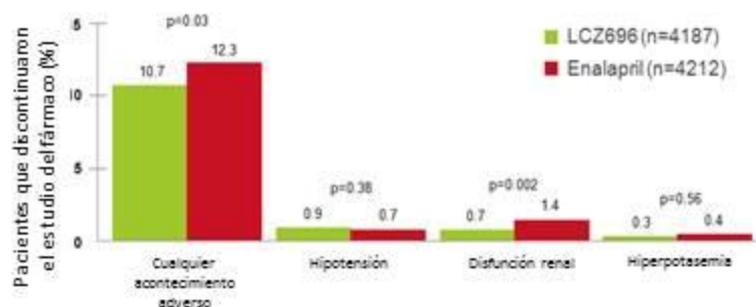


Primera hospitalización por IC

PARADIGM-HF

Resultados: objetivos secundarios y seguridad

	LCZ696 (n= 4.187)	Enalapril (n= 4.212)	Hazard ratio* o diferencia (IC 95%)	p [†]
Objetivos secundarios: resultados				
Muerte por cualquier causa, n (%)	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76-0,93)	<0,001
Cambio en la puntuación del resumen clínico en KCCQ [‡] a los 8 meses, media \pm SD	-2,99 \pm 0,36	-4,63 \pm 0,36	1,64 (0,63-2,65)	0,001
Nuevo episodio de fibrilación auricular [¶] , n (%)	84 (3,1)	83 (3,1)	0,97 (0,72-1,31)	0,83
Disminución de la función renal [§] , n (%)	94 (2,2)	108 (2,6)	0,86 (0,65-1,13)	0,28
Eventos adversos: tos y angioedema				
Tos	474 (11,3)	601 (14,3)		<0,001
Angioedema (adjudicada por un comité de expertos ciego)				
• Sin tratamiento o solo tratamiento con antihistamínicos	10 (0,2)	5 (0,1)		0,19
• Catecolaminas o glucocorticoides sin hospitalización	6 (0,1)	4 (0,1)		0,52
• Hospitalización sin dispositivo de vía aérea	3 (0,1)	1 (<0,1)		0,31
• Con compromiso de la vía aérea	0	0		---



Un menor número de pacientes en el grupo LCZ696 que en el de enalapril discontinuaron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso (10,7% vs. 12,3%; p= 0,03).

* Calculado con el uso de los modelos de azar proporcional de Cox estratificados. † Valores p bilaterales calculados mediante medias de test log-rank estratificado sin ajuste para múltiples comparaciones. ‡ Las puntuaciones KCCQ oscilan de 0 a 100—valores más altos indican menos síntomas y limitaciones físicas asociadas con IC. ¶ Se evaluaron 2.670 pacientes en el grupo de LCZ696 y 2.638 en el de enalapril, que no presentaron fibrilación auricular en la aleatorización. § Definido como: (a) \geq 50% de disminución en TFGe desde la aleatorización; (b) $>$ 30 mL/min/1,73 m² de disminución en TFGe desde la aleatorización o hasta un valor de $<$ 60 mL/min/1,73 m², o (c) progresión hasta fase terminal de enfermedad renal.

Efectos de LCZ696 en la progresión clínica de la IC sistólica

Milton Packer, John J.V. McMurray, et al. *Circulation*. 2015; 131: 54-61

1. Comparado con enalapril, **significativamente menos** pacientes tratados con LCZ696:
 - Presentaron un deterioro de la clase funcional NYHA o síntomas de deterioro clínico (calidad de vida: KCCQ).
 - Precisaron intensificación ambulatoria del tratamiento (fracaso del tratamiento) (\downarrow RR 16%).
 - Visitaron el servicio de Urgencias por deterioro de la IC (\downarrow RR 30%).
 - Requirieron hospitalización:
 - Por IC durante los 30 primeros días tras la aleatorización (\downarrow RR 40%).
 - Por diversas causas durante el seguimiento: IC (\downarrow RR 23%), CV (\downarrow RR 16%), cualquier causa (\downarrow RR 16%).
 - Múltiples rehospitalizaciones por IC (\downarrow RR 21%).
 - Número total de estancias en cuidados Intensivos (\downarrow RR 18%) y necesidad de fármacos i.v. inotrópicos durante el ingreso (\downarrow RR 31%).
2. El tratamiento con LCZ696 redujo los niveles de **NT-proBNP** y **troponina T**, comparado con enalapril: LCZ696 reduce el daño y estrés cardiaco.
3. Incremento en los niveles de **BNP** y **cGMP**: inhibición de neprilisina por LCZ696.

RECOMENDACIONES DE

HACER

Y NO HACER

FA

- EPISODIOS DE NUEVO FA **SIN SINTOMAS**
 - TRATAMIENTO CON BB ORAL **REC I-A.(1)**
- EN CASO **CON SINTOMAS**: DIGOXINA O AMIODARONA IV
- * CRONICA QUE NO SE MANTIENEN CON BB, DIGOXINA **REC IIa-B (2)**

1. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; **384**:2235–2243.

2. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townsend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;**351**:h4451.

COMORBILIDADES

DEPRESION: NO USAR TRICICLICOS

DM: INH DE CO-TRANSPORTADOR-2 DE GLUCOSA:EMPAGLIFOCINA,
REDUCE REINGRESOS Y DESCOMPENSACION
LA METFORMINA SE CONFIRMA COMO SEGURO.
TRATAR DE RETRASAR LA INSULINA (POTENTE RETENEDOR DE
SODIO

HIPERLIPEMIA: NO INICIAR SI NO HAY CI. TRATAR DE RETIRAR SI
LDL NORMALIZADA

HTA REC I-A: IECA /ARA-II + AMINERALO + BB, SI NO CONTROL +
DIURESICO ASA, SI NO CONTROL + AMLODIPINO, SI NO CONTROL
+ HIDRALAZINA

GESTION DE LA ENFERMEDAD – REC I-A

*** INCREMENTAR EL EJERCICIO AEROBICO PARA MEJORAR FUNCIONALIDAD Y SINTOMAS**

*** EN PACIENTES ESTABLES PROGRAMAS DE EJERCICIO AEROBICO EVITAR REINGRESOS (1)**

*** PROGRAMAS MULTIDISCIPLINARES REDUCEN MORTALIDAD Y REINGRESOS (2)**

Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331.

Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJLL, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:774–784.

RECOMENDACIONES DE HACER Y NO HACER- I

Recommendations for cardiac imaging in patients with suspected or established heart failure	Class ^a	Level ^b
TTE is recommended for the assessment of myocardial structure and function in subjects with suspected HF in order to establish a diagnosis of either HFrEF, HFmrEF or HFpEF.	I	C
TTE is recommended for the assessment of LVEF in order to identify patients with HF who would be suitable for evidence-based pharmacological and device (ICD, CRT) treatment recommended for HFrEF.	I	C
Recommendations aiming to prevent or delay the development of overt heart failure or prevent death before the onset of symptoms	Class ^a	Level ^b
Treatment of hypertension is recommended to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A
ACE-I is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A
Beta-blocker is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction, in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	B
Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction	Class ^a	Level ^b
An ACE-I ^c is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
A beta-blocker is recommended, in addition to an ACE-I ^c , for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-I ^c and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A

NO UTILIZAR EN IC FE_r

- ACO O AAS SI NO FA O CI

* ALISKREN, NO HA DEMOSTRADO MEJORIA (1)

- GLITAZONAS

* AINES Y COX-2

* AÑADIR ARA-II A IECA + AMINERALOCORTICOIDES

- DILTIAZEN/ VERAPAMILO

LOS DH PIROOLICOS /AMLODIPINO / FELODIPINO. SI NO HAY

MAS REMEDIO

Gheorghide M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;**309**:1125–1135.

RECOMENDACIONES DE HACER Y NO HACER-II

Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction	Class ^a	Level ^b
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA.	I	B
Treatments (or combinations of treatments) that may cause harm in patients with symptomatic (New York Heart Association Class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction	Class ^a	Level ^b
Diltiazem or verapamil are not recommended in patients with HFrEF, as they increase the risk of HF worsening and HF hospitalization.	III	C
The addition of an ARB (or a renin inhibitor) to the combination of an ACE-I and an MRA is not recommended in patients with HF, because of the increased risk of renal dysfunction and hyperkalaemia.	III	C

RECOMENDACIONES DE HACER Y NO HACER-III

Recommendations for implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure	Class^a	Level^b
<p>Secondary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.</p>	I	A
<p>Primary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status, and they have:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days) • DCM 	I	A
<p>ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.</p>	III	A
<p>Recommendations for cardiac resynchronization therapy implantation in patients with heart failure</p>	Class ^a	Level ^b
<p>CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥ 150 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.</p>	I	A
<p>CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.</p>	I	B
<p>CRT rather than RV pacing is recommended for patients with HFrEF regardless of NYHA Class who have an indication for ventricular pacing and high degree AV block in order to reduce morbidity. This includes patients with atrial fibrillation (see Section 10.1).</p>	I	A
<p>CRT is contra-indicated in patients with a QRS duration < 130 msec</p>	III	A

RECOMENDACIONES DE HACER Y NO HACER-IV

Not-recommended treatments of co-morbidities in patients with heart failure	Class ^a	Level ^b
Adaptive servo-ventilation is not recommended in patients with HFrEF and a predominant central sleep apnoea because of an increased all-cause and cardiovascular mortality.	III	B
Thiazolidinediones (glitazones) are not recommended in patients with HF, as they increase the risk of HF worsening and HF hospitalization.	III	A
NSAIDs or COX-2 inhibitors are not recommended in patients with HF, as they increase the risk of HF worsening and HF hospitalization.	III	B
Recommendations regarding diagnostic measurements in patients with suspected acute heart failure	Class ^a	Level ^b
Upon presentation a measurement of plasma natriuretic peptide level (BNP, NT-proBNP or MR-proANP) is recommended in all patients with acute dyspnoea and suspected AHF to help in the differentiation of AHF from non-cardiac causes of acute dyspnoea.	I	A
Recommendations for the management of patients with acute heart failure – pharmacotherapy	Class ^a	Level ^b
Intravenous loop diuretics are recommended for all patients with AHF admitted with signs/symptoms of fluid overload to improve symptoms. It is recommended to regularly monitor symptoms, urine output, renal function and electrolytes during use of i.v. diuretics.	I	C
In patients with new-onset AHF or those with chronic, decompensated HF not receiving oral diuretics the initial recommended dose should be 20–40 mg i.v. furosemide (or equivalent); for those on chronic diuretic therapy, initial i.v. dose should be at least equivalent to oral dose.	I	B
It is recommended to give diuretics either as intermittent boluses or a continuous infusion, and the dose and duration should be adjusted according to the patients' symptoms and clinical status.	I	B
Inotropic agents are not recommended unless the patient is symptomatically hypotensive or hypoperfused because of safety concern.	III	A

RECOMENDACIONES DE HACER Y NO HACER-V

Recommendations regarding management of patients with cardiogenic shock	Class ^a	Level ^b
In all patients with suspected cardiogenic shock, immediate ECG and echocardiography are recommended.	I	C
All patients with cardiogenic shock should be rapidly transferred to a tertiary care centre which has a 24/7 service of cardiac catheterization, and a dedicated ICU/CCU with availability of short-term mechanical circulatory support.	I	C
Recommendations regarding oral evidence-based disease-modifying therapies in patients with acute heart failure	Class ^a	Level ^b
In case of worsening of chronic HFrEF, every attempt should be made to continue evidence-based, disease-modifying therapies, in the absence of haemodynamic instability or contra-indications.	I	C
Recommendations for exercise, multidisciplinary management, and monitoring of patients with heart failure	Class ^a	Level ^b
It is recommended that regular aerobic exercise is encouraged in patients with HF to improve functional capacity and symptoms.	I	A
It is recommended that regular aerobic exercise is encouraged in stable patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization.	I	A
It is recommended that patients with HF are enrolled in a multidisciplinary care management programme to reduce the risk of HF hospitalization and mortality.	I	A