



Diferencias de género en el tratamiento de la falla cardíaca *Gender differences in the treatment of heart failure*

Clara Saldarriaga, MD.^(1,2,3); Nathalia González, MD.⁽¹⁾; Alejandra Ávila⁽³⁾

Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN: la falla cardíaca representa un problema creciente de salud con una alta prevalencia en el sexo femenino; sin embargo, no se han reportado estudios en población de mujeres latinoamericanas que permitan identificar si existen diferencias de género tanto en la presentación clínica como en el tratamiento de esta patología.

OBJETIVO: evaluar si existen diferencias tanto en las características clínicas y epidemiológicas como en el manejo farmacológico en función del género, en una serie de pacientes con falla cardíaca atendidos en un centro de referencia cardiovascular en Colombia.

METODOLOGÍA: estudio observacional, descriptivo, que evaluó a todos los pacientes hospitalizados por síndrome de falla cardíaca como diagnóstico principal durante julio de 2009 y julio de 2010 en un centro de referencia cardiovascular colombiano.

RESULTADOS: se incluyeron 204 pacientes, 36,7% de sexo femenino, cuya edad promedio fue mayor en las mujeres; la fracción de eyección promedio fue similar. Las mujeres tenían falla renal con mayor frecuencia. Se encontró menor uso de betabloqueadores, así como de implante de cardiodesfibrilador.

CONCLUSIÓN: para la población estudiada se encontró que existen diferencias entre ambos sexos tanto en las variables demográficas como clínicas. A pesar de presentar mayores comorbilidades, las mujeres con falla cardíaca reciben con menor frecuencia terapias como los betabloqueadores y el cardiodesfibrilador implantable que han demostrado disminuir la mortalidad. Es necesario ampliar el conocimiento de las diferencias de género mediante la creación de un registro multicéntrico latinoamericano que permita incidir en la toma de decisiones clínicas propias para la región.

PALABRAS CLAVE: falla cardíaca, mujer, epidemiología.

INTRODUCTION: heart failure is a growing health problem with a high prevalence in females; however, there are no studies reporting if there are gender differences in both the clinical presentation and treatment of this pathology in Latin-American women.

OBJECTIVE: to assess whether there are differences in both clinical and epidemiological characteristics and pharmacological management in terms of gender, in a series of patients with heart failure treated at a cardiovascular referral center in Colombia.

METHODS: observational descriptive study, which evaluated all patients hospitalized for heart failure syndrome as the primary diagnosis between July 2009 and July 2010 in a Colombian cardiovascular referral center.

(1) Clínica CardioVID. Medellín, Colombia.

(2) Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

(3) Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dra. Clara Inés Saldarriaga. Clínica CardioVID. Calle 78 B # 75-21. Teléfono: (571) 4 45 40 00. Medellín, Colombia. Correo electrónico: clarais@une.net.co

Recibido: 03/12/2012. Aceptado: 10/05/2013.

RESULTS: 204 patients were included, 36.7% were females. Mean age was higher in women; the mean ejection fraction was similar in both groups. Women had more frequently renal failure. Lower use of beta blockers, as well as of cardiac defibrillator implant was found in women.

CONCLUSION: in this study population we found that there are gender differences in both demographic and clinical variables. Despite presenting more comorbidities, women with heart failure less frequently receive the therapies that have shown to reduce mortality such as beta blockers and implantable cardioverter defibrillator. It is necessary to expand our knowledge of gender differences through the creation of a Latin American multicenter registry that effectively enable to influence the clinical decision making proper for the region.

KEYWORDS: cardiac failure, woman, epidemiology.

Rev Colomb Cardiol 2014; 21(1): 27-32.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en las causas de morbilidad y mortalidad tanto en Colombia como en los países desarrollados y se estima que explican hasta una de cada tres muertes en la población general (36%) (1, 2). El aumento progresivo en la expectativa de vida y la mejoría de la supervivencia gracias a los avances en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo del miocardio, han generado un incremento en la prevalencia de la falla cardíaca; así, se estima que esta enfermedad afecta al menos 5 millones de personas en los Estados Unidos, de las cuales 50% son mujeres (2, 3). Debido a que los datos epidemiológicos emergentes revelan una creciente prevalencia en el sexo femenino y tomando en cuenta que las mujeres han tenido una pobre representación en los estudios clínicos que han evaluado el tratamiento de la falla cardíaca, es de suma importancia identificar las diferencias que se dan en cuanto a factores de riesgo, etiología, fisiopatología, respuesta al tratamiento y desenlaces en ambos sexos (4), en especial porque existen reportes previos de inequidad en salud entre géneros para otras enfermedades cardiovasculares como los síndromes coronarios agudos donde se ha demostrado que aún en países con un alto nivel de desarrollo económico las mujeres reciben con menor frecuencia terapias como tratamiento intervencionista temprano, anticoagulantes y antiplaquetarios (5). Aunque este tipo de evidencia sugiere que el sesgo del médico contribuye a estas disparidades, no está clara la naturaleza real de dichas diferencias y hasta la fecha no se conocen estudios que evalúen, desde un enfoque de género, la población latinoamericana con falla cardíaca. Puesto que tanto dentro de los países como entre éstos, las brechas de inequidad entre géneros se amplían en los niveles

de ingresos más bajos, se hace necesario evaluar en la población colombiana si lo reportado por otros autores es replicable en el ámbito local. Por esta razón este estudio tiene como objetivo evaluar en una serie de pacientes con falla cardíaca atendidos en un centro de referencia cardiovascular en Colombia, si existen diferencias en las características clínicas y epidemiológicas, y en el manejo farmacológico óptimo según las guías internacionales de práctica clínica, en función del género.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo, que evaluó a todos los pacientes hospitalizados por síndrome de falla cardíaca como diagnóstico principal, durante julio de 2009 y julio de 2010 en un centro de referencia cardiovascular colombiano. Todos los datos referentes a las variables demográficas, clínicas, ecocardiográficas y de laboratorio fueron consignados en la historia clínica y luego consultados de modo retrospectivo. Se incluyeron todos los registros de pacientes mayores de 18 años, hospitalizados por falla cardíaca sistólica con fracción de eyección menor o igual a 40% cuantificada por ecocardiografía bidimensional y sin cambios en el último trimestre. Se excluyeron aquellos con fracción de eyección mayor a 40% y antecedente de síndrome coronario agudo en los últimos tres meses.

El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS versión 19. Las variables cualitativas se reportan mediante frecuencias relativas, y las cuantitativas con medidas de tendencia central acompañadas de las correspondientes medidas de dispersión de los datos. Para evaluar la existencia de diferencias tanto en las características clínicas y epidemiológicas como en el manejo farmacológico en función del sexo, se hicieron comparaciones bivaria-

das mediante pruebas de chi cuadrado para los datos categóricos y t de Student o U de Mann-Whitney para las continuas, según tuviesen o no distribución normal. Además, previa comprobación de los supuestos de normalidad y homocedasticidad, se hizo ANOVA con el fin de comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes según la etiología de la falla. En todos los casos se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con valores de $p < 0,05$.

El trabajo cumple con los principios básicos de investigación proclamados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial así como en las guías de buena práctica clínica de junio de 1996, y se considera sin riesgo según la resolución 8430 de 1993 (6-7).

Avalada por el comité de ética de investigaciones institucional, la clínica cuenta con el consentimiento de los pacientes para que sus datos sean utilizados con fines de investigación y docencia.

Resultados

Se incluyeron 204 pacientes con falla cardiaca sistólica, de los cuales 36,7% eran de sexo femenino. Al comparar las variables demográficas y clínicas (Tabla 1), se encontró que la edad promedio al momento del diagnóstico fue mayor en las mujeres, en tanto que no hubo diferencias en cuanto a los promedios del índice de masa corporal ni de fracción de eyección. Las mujeres con mayor frecuencia tenían falla renal definida como depuración de creatinina menor a 60 mL/min (66,7 vs. 51,9%; $p=0,004$).

La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, seguida por la falla renal y la diabetes mellitus. Los medicamentos más utilizados en ambos sexos fueron los diuréticos y los betabloqueadores. Al analizar las diferencias en el tratamiento de la falla cardiaca por sexos (Tabla 2) se encontró que a las mujeres con menor

Tabla 1.
VARIABLES CLÍNICAS SEGÚN GÉNERO

Variable		Femenino	Masculino	Prueba*	Valor p
Edad al diagnóstico	Media	69,09	65,49	1,99	0,04
	Mediana	71,00	68,00		
Fracción de eyección	Media	23,75	23,17	0,62	0,53
	Mediana	21,25	22,5		
IMC	Media	28,96	25,61	0,8	0,42
	Mediana	24,07	25,3		
Depuración de creatinina	Media	54,00	67,00	2,77	0,01
	Mediana	47,00	60,00		

* T de Student.

Tabla 2.
VARIABLES DE COMORBILIDADES Y TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL GÉNERO

Variable	Femenino	(%)	Masculino	(%)	Prueba*	Valor p	
Comorbilidades	HTA	62	82,70	99	76,7	1	0,31
	DM	27	36,00	36	27,9	1,45	0,22
	FA	16	21,30	27	20,9	0,005	0,94
	Falla renal	50	66,7	67	51,9	4,2	0,04
	Anemia	28	37,3	43	33,3	0,33	0,56
	Anemia cardio/renal	22	29,3	24	18,6	3,1	0,07
Medicamentos	IECA	39	52	68	52,7	0,01	0,99
	IECA indicado	73	97,3	121	93,8	1,27	0,26
	ARA II	16	21,3	25	19,4	0,11	0,73
	IECA/ARA II	55	73,3	93	72,1	0,037	0,84
	Betabloqueador	41	54,7	80	62	1,06	0,3
	Furosemida	43	57,3	81	62,8	0,59	0,44
Cardiodesfibrilador implantable	Espironolactona	21	28	36	27,9	0	0,99
		7	9,3	19	14,7	1,24	0,26

*Chi cuadrado.

frecuencia se les administraron betabloqueadores así como cardiodesfibrilador implantable, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tanto en hombres como en mujeres, la causa más común de falla cardíaca fue la isquemia miocárdica (Tabla 3).

Al analizar las variables clínicas según las causas etiológicas de la falla cardíaca, se encontró que el promedio de edad de los pacientes con falla cardíaca de origen congénito es menor que el de los pacientes con falla cardíaca de origen hipertensivo y que la depuración de creatinina es menor en los pacientes con falla cardíaca de origen hipertensivo y mayor en aquellos con falla cardíaca de origen valvular (Tabla 3).

Discusión

Estudios previos como el registro ADHERE y la Encuesta Europea de Falla Cardíaca ilustran las diferencias clínicas que existen entre hombres y mujeres en esta población (8). Los resultados del estudio que aquí se publica coinciden con los reportados en ambos registros en cuanto a la edad mayor de presentación de la enfermedad en las mujeres; sin embargo, a diferencia de los registros anotados, al comparar la fracción de eyección para los dos grupos se encontró que tanto hombres como mujeres tenían disfunción ventricular severa definida

como fracción de expulsión menor a 30%. Este hallazgo puede explicarse por un sesgo de referencia, pues la población que se estudió fue evaluada en un centro especializado de cardiología y en el estudio sólo se incluyeron pacientes con disfunción sistólica. Otras de las razones que podrían explicar estos hallazgos incluyen las barreras para el acceso al sistema de salud en las mujeres de los países en vía de desarrollo, en parte explicadas por su desconocimiento en cuanto a los síntomas de la enfermedad. Este fenómeno ha alertado a la comunidad médica mundial pues estudios poblacionales de la percepción de la salud y la enfermedad en las mujeres, han demostrado que existe desconocimiento casi total acerca de la enfermedad cardiovascular, principalmente del infarto agudo del miocardio como causa principal de muerte en mujeres (9). En América Latina no existen trabajos que hayan reportado la percepción de las mujeres sobre la magnitud del problema de la enfermedad coronaria ni de la falla cardíaca y por esta razón es importante realizar estudios que alerten a los entes gubernamentales acerca de la importancia de implementar campañas de educación en salud para la población femenina.

También existen diferencias respecto a la comorbilidad de las mujeres con insuficiencia cardíaca, pues es más común que la población femenina tenga antecedente de hipertensión arterial (10-14). Los resultados del presente

Tabla 3.
DISTRIBUCIÓN VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS SEGÚN CAUSAS DE FALLA CARDÍACA

		Causa de la Falla Cardíaca												Prueba	Valor P
Variable		Desconocida		Isquémica		Valvular		Hipertensiva		Congénita		Cor pulmonale			
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Sexo	F	34	45,3	27	36	11	14,6	3	4	0	0	0	0	4,79*	0,44
	M	65	50,3	48	37,2	13	10	1	0,7	1	0,7	1	0,7		
		Desconocida		Isquémica		Valvular		Hipertensiva		Congénita		Cor pulmonale			
Edad al Dx	Prome(DE)	66,6	(11,7)	68,4	(9,6)	60,4	(16,1)	75	(12,3)	50	-	-	2,59°	0,027	
Fracción Expulsión	Prome(DE)	22,1	(9,8)	25,8	(8,7)	23,5	(8,1)	20	(4,08)	-	-	-	1,96°	0,086	
IMC	Prome(DE)	28,02	(34,05)	26,1	(4,4)	25,6	(5,1)	23,5	(6,7)	-	-	-	0,093°	0,993	
Depuración Creatinina	Prome(DE)	57,4	(29,2)	67,1	(32,2)	70,4	(32,2)	39,4	(20,8)	-	-	-	2,22°	0,05	
Hemoglobina	Prome(DE)	13,5	(2,1)	13,3	(2,2)	13,2	(1,9)	13,05	(1,6)	-	-	-	0,58°	0,713	
Hematocrito	Prome(DE)	40,8	(5,6)	40,3	(6,1)	40,2	(5,4)	38,8	(4,2)	-	-	-	0,50°	0,774	

*Chi cuadrado Pearson, ° ANOVA

estudio muestran además que la insuficiencia renal es una comorbilidad muy importante y de mayor frecuencia en las mujeres, lo cual implica un peor pronóstico de la enfermedad, ya que estudios previos como el registro ADHERE reportan que existe una disminución en la supervivencia de los pacientes con falla renal (15), la cual a su vez es una limitación para el uso de medicamentos que han demostrado disminuir la mortalidad en falla cardíaca como los inhibidores del receptor de angiotensina II (ATII), los inhibidores de la ECA y los antialdosterónicos que están contraindicados en las mujeres con creatinina mayor a 2 mg/dL (16).

Uno de los objetivos del manejo de la enfermedad es recibir el tratamiento apropiado para la falla cardíaca, con medicamentos que han demostrado disminuir la mortalidad y las hospitalizaciones y a su vez mejorar la calidad de vida; sin embargo, los estudios clínicos de medicamentos para la falla cardíaca han incluido una minoría de mujeres que no supera el 20% al 30% de la población total (17-19) y pocos estudios han realizado análisis del beneficio del tratamiento farmacológico en las mujeres. Para el caso específico de los betabloqueadores, el estudio CIBIS II analizó un subgrupo de mujeres con falla cardíaca en quienes disminuyó la mortalidad (20); a pesar de esta evidencia el presente estudio encontró un uso limitado de betabloqueadores en la población femenina y es de resaltar que este medicamento es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la enfermedad por su disminución en el riesgo de muerte súbita arrítmica (21), razón que amerita realizar un seguimiento de las mujeres en unidades especializadas de falla cardíaca donde se detecte si el pobre uso de estos medicamentos corresponde o no a las barreras en el acceso a los sistemas de salud.

El uso de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ARA II-IECA) hace parte de las recomendaciones de las sociedades internacionales para el tratamiento de la falla cardíaca por su efecto en la morbilidad y la mortalidad (22, 23). Dos meta-análisis evalúan el efecto de los IECA en mujeres y encuentran una tendencia a disminuir la mortalidad, con intervalos de confianza amplios y poco precisos (24, 25). Por su parte, los ARA II, específicamente candesartán, han sido evaluados en la población de mujeres del estudio CHARM, en el cual se halló disminución en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca (26). El presente estudio encontró un uso bajo de ARA II – IECA tomando en cuenta que toda la población del estudio tenía indicación para

recibirlos, sin embargo el porcentaje de pacientes que recibió la terapia es superior al que reportan registros internacionales como el ADHERE en el cual sólo el 53% de la población recibió el medicamento (8).

Los dispositivos han sido una alternativa para el tratamiento de los pacientes con disfunción ventricular; entre ellos el cardiodesfibrilador implantable ha mostrado disminuir la mortalidad (27-28), sin embargo los estudios que avalan su uso incluyeron un número limitado de mujeres y en los análisis del subgrupo femenino del estudio MADIT II se observó tendencia a la disminución de la mortalidad explicada por el escaso número de mujeres que se incluyeron en el estudio (29). Estos resultados revelan un uso muy limitado de cardiodesfibrilador en mujeres vs. hombres a pesar de que no existían diferencias en la fracción de expulsión entre ambos grupos. Este resultado debe cuestionar acerca de la existencia de diferencias en el acceso de la población femenina a las terapias para falla cardíaca.

Conclusiones

En este grupo de pacientes con falla cardíaca atendidos en un centro de referencia colombiano, se encontró que las mujeres, al igual que lo reportan los registros europeos y americanos, tienen mayor edad, una carga de comorbilidades más alta que incluye alta prevalencia de falla renal, etiología isquémica menos frecuente comparativamente con la población masculina y mayor incidencia de cardiopatía hipertensiva o valvular. Adicionalmente, con menor frecuencia se les ofrecen terapias que han demostrado disminuir la mortalidad en falla cardíaca como los betabloqueadores y el cardiodesfibrilador implantable. Es necesario incluir más mujeres en los estudios que evalúan las terapias de utilidad para falla cardíaca y llevar un registro multicéntrico latinoamericano de este problema de salud que genere políticas gubernamentales claras para garantizar el acceso de la población femenina a la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

CONFLICTO DE INTERÉS: las autoras manifiestan no tener conflictos de interés; la investigación se llevó a cabo con recursos propios.

Bibliografía

1. Grisales H, and Bedoya GS. Change in life expectancy in connection with three large groups of causes of death in Medellín, Colombia, between 1989-1991 and 1994-1996. *Pan American Journal of Public Health.* 2002; 12: 305-12.
2. Allender S, Scarborough P, Peto V. Coronary heart disease statistics 2007 edition. British heart foundation health promotion research group. BHF. 2007. p 35-50.

3. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics— 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113: e85–e151.
4. Silber DH. Heart failure in women. *Curr Womens Health Rep*. 2003; 3 (2): 104-9.
5. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L, et al. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med* 2000; 343: 8-15.
6. Buderer NM. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Acad Emerg Med*. 1996; 3 (9): 895-900.
7. Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57 (6): 695-713.
8. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail*. 2006; 12: 100-7.
9. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al., for the WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: S21–S29 doi:10.1016/j.jacc.2004.12.084
10. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from Results from Euro Heart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 140-8.
11. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Piña IL, Granger CB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007; 115: 3111-20.
12. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000; 355 (9205): 675-87.
13. Schulte H, von Eckardstein A, Cullen P, Assmann G. Obesity and cardiovascular risk. *Herz*. 2001; 26 (3): 170-7.
14. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD, Reis SE, Sharaf BL, et al. Relationship of physical fitness vs. body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA*. 2004; 292 (10): 1179-87.
15. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007; 153 (6): 1021-8.
16. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008; 10 (10): 933-89.
17. Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO, Gordon D, et al. National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: executive summary. *Circulation*. 2004; 109 (6): 805-7.
18. Cubillos-Garzón L, Casas J, Morillo C, Bautista L. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J*. 2004; 147 (3): 412-417.
19. Hsieh EM, Piña IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (6): 491-8.
20. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375-80.
21. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al., for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1349-55.
22. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: e1-90.
23. 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: 1429-35.
24. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
25. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(9): 1529-38.
26. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004; 110: 2618-26.
27. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2140-50.
28. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352: 225-37.