

Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Paciente «estable» con insuficiencia cardiaca: el momento oportuno

Carlos de Diego^a y Julio Núñez^{b,*}^aHospital Universitario de Torrevieja y Hospital Universitario de Elche Vinalopó, Universidad Católica de Murcia, Elche, Alicante, España^bHospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca
Muerte súbita
Sacubitrilo-valsartán

RESUMEN

Los datos del ensayo clínico PARADIGM-HF y otros estudios relevantes en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-Fer) demuestran que los pacientes que etiquetamos de «estables» (la mayoría en clase funcional II de la NYHA y sin ingresos recientes por insuficiencia cardiaca [IC]) en realidad presentan un pronóstico clínico muy desfavorable, ya que tienen una gran incidencia de ingresos por IC y/o mortalidad cardiovascular (un 25% en los siguientes 3 años). Además, la mayoría de los pacientes con IC-Fer que sufren muerte súbita no presentan un gran deterioro de su capacidad funcional. Por lo tanto, la «falsa sensación de estabilidad clínica» no implica buen pronóstico ni ausencia de progresión de la enfermedad.

En el estudio PARADIGM-HF, que incluyó a pacientes en su mayoría estables en clase funcional II de la NYHA, el tratamiento con sacubitrilo-valsartán redujo de manera significativa el riesgo de muerte e ingreso por IC frente a enalapril. De manera muy llamativa, este redujo también muy significativamente el riesgo de muerte súbita. Tradicionalmente, el desfibrilador automático implantable (DAI) es el método más eficaz disponible para reducir las muertes súbitas en estos pacientes. Sin embargo, no protege del 100% de las muertes súbitas en esta población. Hasta un 50% de los pacientes portadores de DAI pueden sufrir un evento de muerte súbita por diversos mecanismos. Este es un ejemplo de por qué se debería intensificar el tratamiento médico durante la fase de estabilidad clínica, que constituye el contexto del que proviene la inmensa mayoría de la evidencia científica contrastada. Por esto se debe actuar con todo el peso de la evidencia una vez se diagnostique IC-Fer al paciente, sin esperar a la aparición de un problema agudo. La inercia terapéutica y el retraso en la actuación a solo cuando el deterioro clínico sea evidente solamente lleva al «empirismo desesperado». Sin embargo, en la práctica clínica real la penetración de fármacos como el sacubitrilo-valsartán sigue siendo relativamente baja pese a que se cumplan los criterios de indicación que marcan las guías de consenso, hecho que sin duda debe ser motivo de reflexión.

Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado «Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca», que ha sido patrocinado por Novartis.

“Stable” patients with heart failure: an opportune moment

ABSTRACT

Data from the PARADIGM-HF clinical trial and other key studies in patients with heart failure with a reduced ejection fraction (HFrEF) show that those described as “stable” (i.e. the majority in New York Heart Association [NYHA] functional class II with no recent admission for heart failure) actually have a very poor clinical prognosis: they have a high rate of admission for heart failure and a cardiovascular mortality of 25% in the following 3 years. Moreover, most patients with HFrEF who suffer sudden death did not experience a significant deterioration in functional capacity. This “false impression of clinical stability”, therefore, does not imply a good prognosis or the absence of disease progression.

In the PARADIGM-HF study, which included mostly stable patients in NYHA functional class II, treatment with sacubitril-valsartan significantly reduced the risk of death or hospitalization due to heart failure compared with enalapril. Remarkably, the risk of sudden death was also decreased significantly. Traditionally, implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) provide the most effective way of reducing the risk of sudden death in these patients. However, they do not prevent 100% of these deaths and up to 50% of patients with ICDs experience sudden death via various mechanisms. This illustrates why we should strengthen medical treatment during the stable clinical phase, which is the scenario for which the greatest amount of solid scientific evidence is available. Once a patient has been diagnosed with HFrEF, therefore, it is essential to act in full accordance with the evidence without waiting for the next decompensation. Therapeutic inertia and delaying action until clinical deterioration is evident will only result in a “desperate empiricism”. Nevertheless, the uptake of drugs such as sacubitril-valsartan in routine clinical practice is still relatively low even when their use is indicated by consensus guidelines, which undoubtedly gives pause for thought.

Supplement information: this article is part of a supplement entitled “Questions on a new era for heart failure treatment” which is sponsored by Novartis

Keywords:

Heart failure
Sudden death
Sacubitril-valsartan

*Autor para correspondencia: Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avda.

Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com (J. Núñez).

MEDICINA REACTIVA FRENTE A MEDICINA PROACTIVA

La práctica clínica moderna se apoya cada vez más en actos clínicos respaldados por resultados provenientes de estudios controlados que afortunadamente nos proporcionan mayor certeza sobre la seguridad y la eficacia de nuestro proceder clínico. De este tipo de estudios, surgen las recomendaciones tipo A o B en las guías de práctica clínica. Desafortunadamente, gran parte de nuestros actos clínicos en el área cardiovascular siguen siendo fruto de recomendaciones de expertos o incluso fruto de nuestra propia experiencia^{1,2}.

La actitud clínica frente a un problema se basa en un delicado equilibrio entre riesgo y beneficio. En las enfermedades cardiovasculares, la respuesta clínica frente a un problema «agudo» ha demostrado resultados beneficiosos en situaciones como síndromes coronarios agudos y arritmias. Esta actitud reactiva, muy ligada a una medicina hospitalaria, es un comportamiento muy extendido en nuestra profesión médica, en la que en muchas ocasiones, ante la ausencia de un problema agudo o emergente, se opta por decisiones conservadoras. Desgraciadamente, este enfoque conservador no parece el más adecuado para el manejo de situaciones crónicas, donde un enfoque preventivo es crucial para evitar la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones. Este enfoque es el requerido para situaciones clínicas paucisintomáticas como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, en las que es frecuente la inercia terapéutica³⁻⁶.

EL ESPEJISMO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA ESTABLE. LA NECESIDAD DE UN CAMBIO DE ACTITUD

En el campo de la IC-FEr, los avances en cuanto a diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento han sido muy importantes en las últimas 3 décadas. La llegada de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II, los bloqueadores beta y los antiandrogénicos ha supuesto una reducción de la morbimortalidad asociada con este síndrome⁷. Aun así, la morbimortalidad asociada con la IC sigue siendo muy alta y supera a la mayoría de las neoplasias⁸. Así pues, la mortalidad a 5 años supera en la mayoría de los casos el 50% y los ingresos hospitalarios por IC aguda ya suponen la causa más importante de ingresos de mayores de 65 años⁹.

En IC, y emulando lo que sucede en otro tipo de situaciones, los clínicos seguimos manteniendo un enfoque dirigido a paliar o solucionar problemas agudos o emergentes. A pesar de que la evidencia en la que se basan las recomendaciones de práctica clínica procede de pacientes en situación de estabilidad clínica, la mayoría de nosotros seguimos actuando solo ante situaciones «emergentes», para las que no hay evidencia clínica sólida.

SACUBITRILLO-VALSARTÁN EN INSUFICIENCIA CARDIACA ESTABLE: UNA OPORTUNIDAD

Los estudios en la práctica clínica demuestran que todavía hay un margen de mejora significativo en cuanto a la adherencia a las guías internacionales sobre el uso de los fármacos para la IC-FEr. Por ejemplo, la tasa de uso de sacubitrilo-valsartán es de tan solo el 12,8% de los pacientes que cumplen los criterios de las guías internacionales¹⁰. Existen diversos motivos a los que se podría atribuir este bajo uso de fármacos que reducen mortalidad e ingresos en estos pacientes, entre los que se podría incluir: inercia terapéutica, sobrecarga asistencial o argumentar que el «paciente está estable».

Los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que son etiquetados como «estables» serían habitualmente aquellos en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) I-II y sin ingresos recientes por IC. El ensayo clínico PARADIGM-HF mostró que estos pacientes en NYHA II no deberían ser considerados estables, ya que en el brazo de enalapril hasta un 25% de los pacientes tuvieron un ingreso por IC o muerte de causa cardiovascular en un seguimiento de 3 años¹¹ (figura 1A). Además, los pacientes en NYHA II son especialmente susceptibles a la muerte súbita¹². Asimismo, el estudio PARADIGM-HF mostró que la mayoría de las pacientes que padecen una muerte súbita están en NYHA II (figura 1B). Este estudio demostró que el sacubitrilo-valsartán frente al enalapril reduce un 20% la muerte súbita y un 21% la muerte por empeoramiento de la IC¹¹.

UN EJEMPLO PARADIGMÁTICO: ARRITMIAS VENTRICULARES Y SACUBITRILLO-VALSARTÁN

La doble inhibición del receptor de la angiotensina y de la neprililina permite el bloqueo del eje renina-angiotensina, que promueve a su vez el aumento de péptidos natriuréticos que poseen efectos bene-

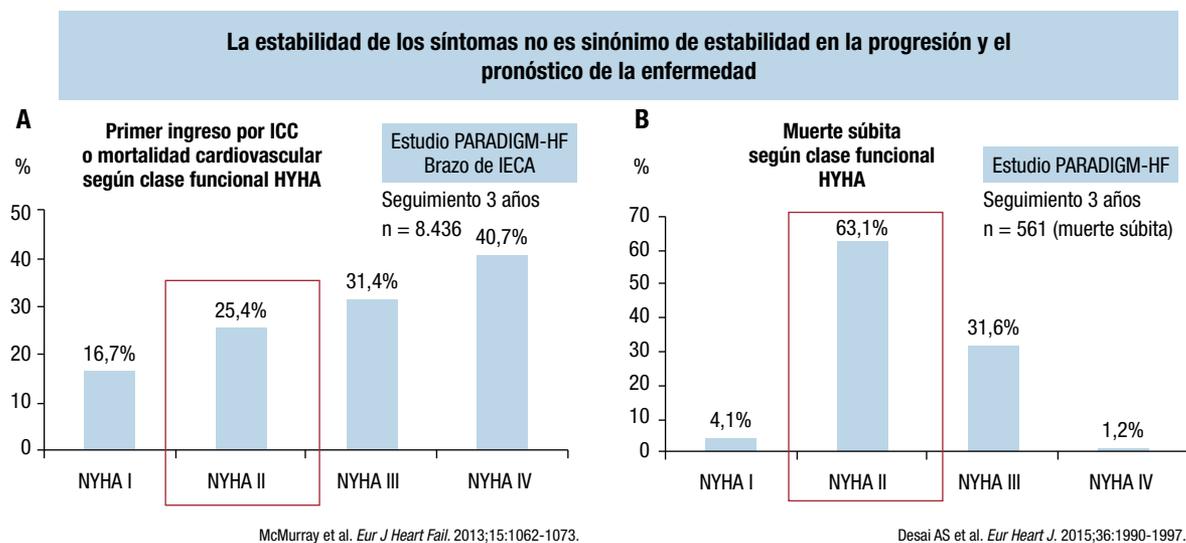


Figura 1. La falsa sensación de estabilidad del paciente en NYHA II. A: el riesgo de ingresos por insuficiencia cardiaca o mortalidad cardiovascular de los pacientes en NYHA II con función sistólica reducida según el ensayo PARADIGM-HF (en el brazo de enalapril). B: los pacientes en NYHA II con función sistólica reducida son los más susceptibles a sufrir muerte súbita según el ensayo PARADIGM-HF. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

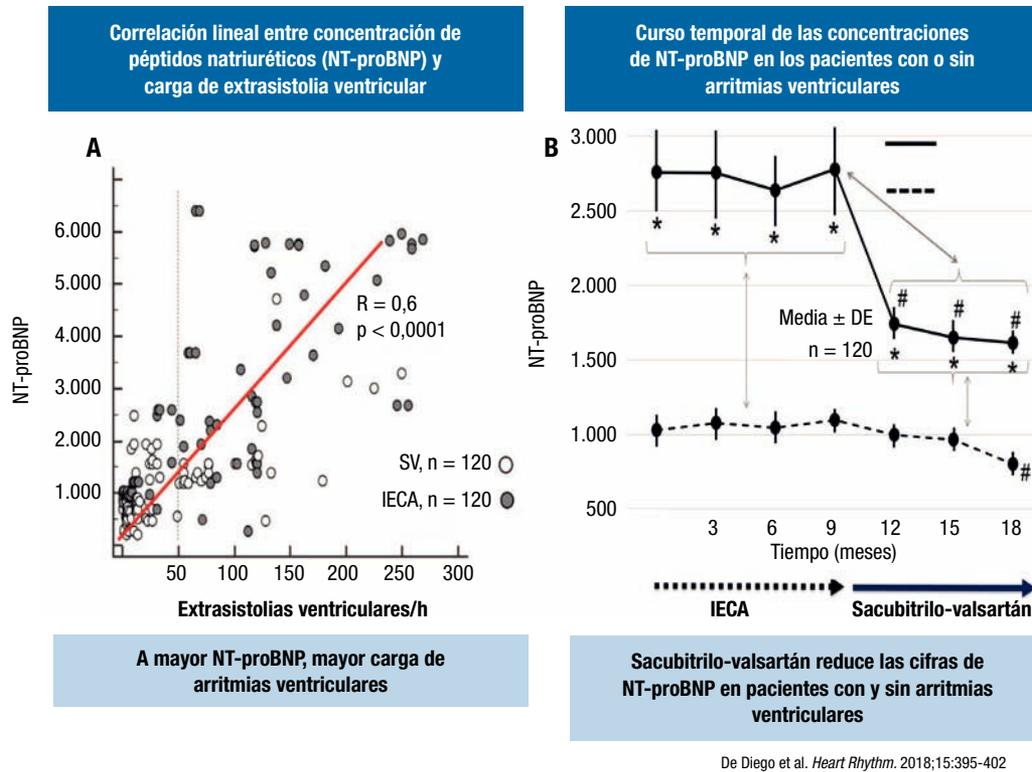


Figura 2. Los péptidos natriuréticos y las arritmias ventriculares. A: la correlación lineal entre la concentración de péptidos natriuréticos y la carga ventricular por extrasistolia ventricular. B: los pacientes con arritmias ventriculares presentaban cifras de NT-proBNP más altas; el sacubitrilo-valsartán redujo los valores de NT-ProBNP en pacientes con y sin arritmias ventriculares. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SV: sacubitrilo-valsartán.

ficiosos, como favorecer la diuresis y la vasodilatación, entre otros¹³. La muerte súbita disminuyó un 20% adicional en los pacientes asignados a sacubitrilo-valsartán en comparación con el brazo de enalapril en el ensayo PARADIGM-HF¹¹. Si consideramos muerte súbita la que sucede en las primeras 24 h desde el inicio de los síntomas, múltiples causas podrían estar implicadas, como las arritmias ventriculares, pero también asistolia, disociación electromecánica, *shock* cardiogénico u otros.

Dos estudios prospectivos (con seguimiento antes y después de sacubitrilo-valsartán idéntico) han explorado el efecto del sacubitrilo-valsartán en las arritmias ventriculares de pacientes portadores de DAI. En estos estudios se empleó la monitorización del DAI a distancia, que evita la pérdida de eventos arrítmicos^{14,15}. En ambos casos, los pacientes estaban en una fase de tratamiento con IECA y se documentaba la carga de extrasistolia ventricular y las incidencias de taquicardia ventricular sostenida o no sostenida y de descargas apropiadas. Posteriormente, se procedía a cambiar el IECA por sacubitrilo-valsartán y se realizaba un seguimiento temporal idéntico. Los 2 estudios observaron una reducción de arritmias ventriculares y de descargas apropiadas en la fase de tratamiento con sacubitrilo-valsartán. Los valores de péptidos natriuréticos (NT-proBNP) se correlacionaron con la incidencia de arritmias ventriculares¹⁴, de manera que los pacientes con arritmias ventriculares presentaron cifras de péptidos natriuréticos más altas (figura 2). El sacubitrilo-valsartán redujo las concentraciones de péptidos natriuréticos y esto se relacionó con una reducción en las arritmias ventriculares.

REMODELADO VENTRICULAR Y SACUBITRILIO-VALSARTÁN

Tanto los estudios en modelos experimentales con animales como los estudios clínicos han mostrado que la doble inhibición del receptor de la angiotensina y de la neprilisina reduce más el remodelado ventricular que la simple inhibición del eje renina-angiotensina con IECA¹⁴⁻¹⁷.

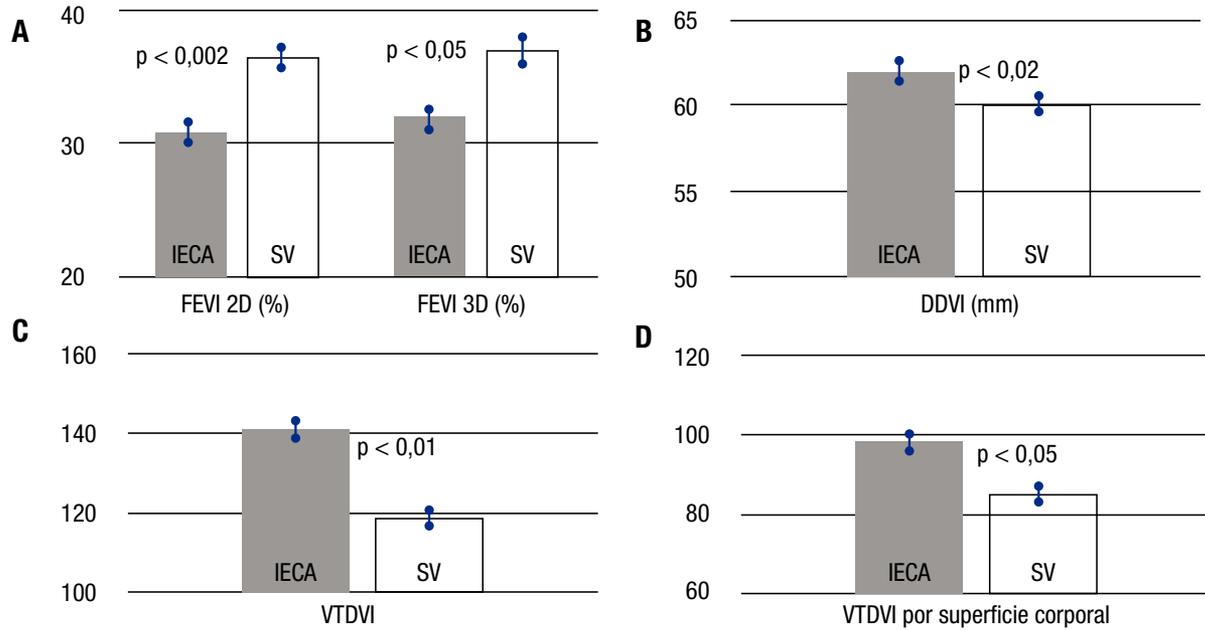
En la figura 3 se ilustra una mejora de la función sistólica del ventrículo izquierdo del ~5% después de iniciar el sacubitrilo-valsartán, documentada tanto por el método 2D (cuantificado por el método de Simpson biplano) como por ecocardiograma 3D con cálculo automático de la función sistólica, que minimiza la variabilidad interobservadores. Además, se observó una disminución del tamaño diastólico del ventrículo izquierdo y de los volúmenes diastólicos del ventrículo izquierdo con sacubitrilo-valsartán.

DISPERSIÓN DE LA REPOLARIZACIÓN VENTRICULAR Y SACUBITRILIO-VALSARTÁN. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL EFECTO PROTECTOR DE SACUBITRILIO-VALSARTÁN CONTRA ARRITMIAS VENTRICULARES

En la figura 4 se resume toda la evidencia científica disponible sobre el efecto protector del sacubitrilo-valsartán contra las arritmias ventriculares y la muerte súbita. Esta evidencia se describe en 3 niveles: de mecanismos, de sustrato arritmogénico y clínico.

La inhibición de la neprilisina promueve el aumento de los péptidos natriuréticos, lo que disminuye el estrés parietal¹⁸⁻²⁰ y el tono simpático¹³, ambos mecanismos implicados en la génesis de arritmias. Por otro lado, la inhibición de la neprilisina aumenta las encefalinas y las bradiquininas, lo que protege de las arritmias inducidas por la isquemia^{21,22}. En el sustrato arritmogénico hay 2 factores principales implicados en el origen de las arritmias: los factores electrofisiológicos (como la dispersión de la repolarización) y los factores anatómicos (como el remodelado cardiaco o la fibrosis). Se ha observado que el sacubitrilo-valsartán disminuye la dispersión de la repolarización²³, revierte el remodelado cardiaco¹⁶ y reduce la fibrosis²⁴ en comparación con el uso de IECA. Todo ello conlleva una disminución de las arritmias ventriculares^{14,15} y, por ende, de las muertes súbitas¹².

Sacubitrilo-valsartán revierte el remodelado del ventrículo izquierdo y aumenta la función sistólica de ventrículo izquierdo por el método 2D y 3D



González-Torres L, De Diego, C. *Clin Cardiol J.* 2018

Figura 3. Sacubitrilo-valsartán y el remodelado del ventrículo izquierdo en 250 pacientes con función sistólica reducida (seguimiento, 9 meses). A: la mejoría de la FEVI tanto con el método 2D como con el método 3D (con cálculo automático de la FEVI) con sacubitrilo-valsartán. B: la disminución del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) con sacubitrilo-valsartán. C y D: la disminución del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) y el volumen telediastólico ajustado a la superficie corporal del paciente con sacubitrilo-valsartán. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SV: sacubitrilo-valsartán.

Resumen de la evidencia científica: sacubitrilo-valsartán previene las arritmias ventriculares

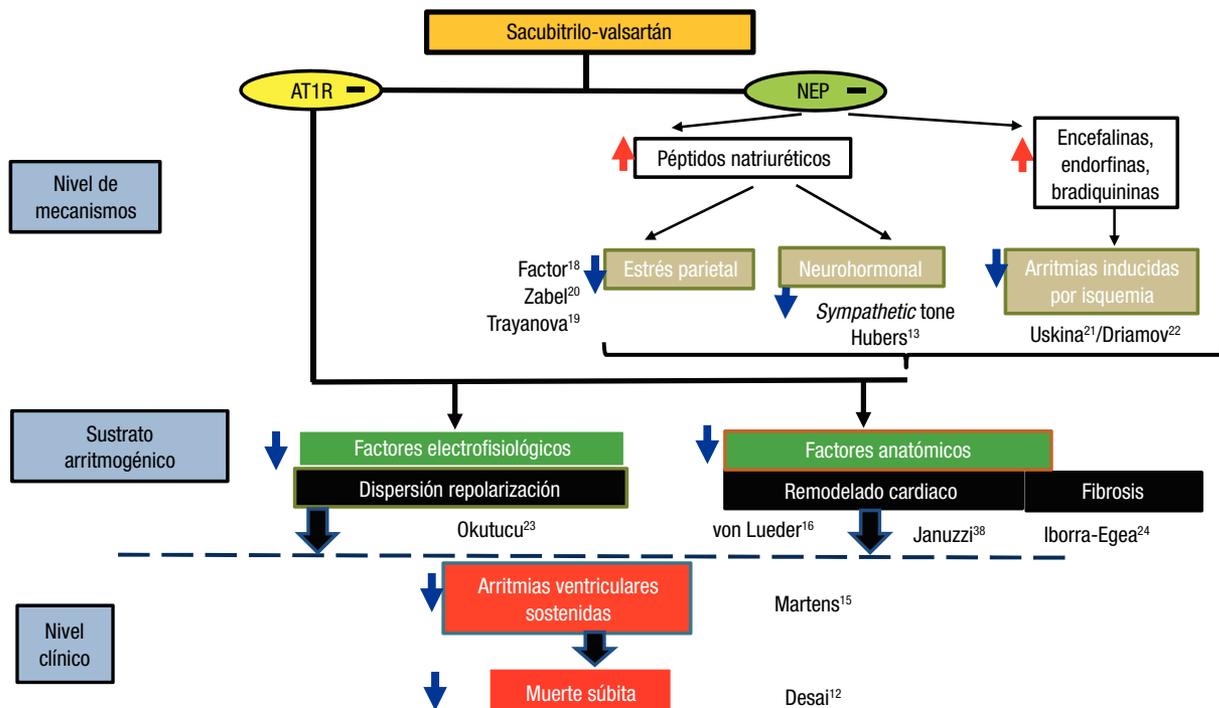


Figura 4. Síntesis de la evidencia científica actual sobre el efecto protector de sacubitrilo-valsartán contra las arritmias ventriculares. AT1R: receptor de la angiotensina 1; NEP: neprilisina.

FÁRMACOS PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA REDUCIDA Y SU EFECTO EN LA PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTES Y DESPUÉS DE IMPLANTAR UN DESFIBRILADOR

Los bloqueadores beta y el sacubitrilo-valsartán son los 2 fármacos con la evidencia científica más sólida respecto a la reducción adicional de las muertes súbitas. En el caso de los bloqueadores beta²⁵ y el sacubitrilo-valsartán¹¹, la evidencia proviene de ensayos clínicos aleatorizados, los de mayor robustez científica. Esto subraya la importancia de optimizar apropiadamente a nuestros pacientes. Por el contrario, los IECA y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides han demostrado una disminución de la muerte súbita en metanálisis, pero no en ensayos clínicos aleatorizados fuera del ámbito del posinfarto de miocardio^{26,27} (figura 5).

El DAI es el método disponible más eficaz para reducir la muerte súbita²⁸⁻³¹ cuando está indicado según la guía vigente para pacientes con función sistólica $\leq 35\%$ después de al menos 3 meses de tratamiento farmacológico optimizado³¹. Sin embargo, aun siendo el desfibrilador el método más efectivo, no previene el 100% de las muertes súbitas en estos pacientes. El DAI puede prevenir una muerte súbita por taquicardia ventricular sostenida, una fibrilación ventricular o una asistolia gracias a su función de marcapasos asociada. Por el contrario, no podría prevenir una muerte súbita por una tormenta arrítmica que agote la batería del desfibrilador o tras múltiples descargas que desemboquen en un *shock* cardiogénico o una disociación electromecánica. De hecho, los principales ensayos clínicos más conocidos que han sentado las indicaciones de un desfibrilador en las guías internacionales han obtenido una reducción de la muerte súbita con el desfibrilador de entre el 50 y el 61% (figura 6). Es decir, hasta un 39-50% de los pacientes portadores de un desfibrilador continúan falleciendo por muerte súbita según los principales ensayos clínicos³¹.

Una vez se ha implantado un DAI a un paciente, la tarea de prevención de muerte súbita no ha terminado. Una adecuada optimización de los fármacos para la IC sigue siendo crucial en estos pacientes. Como se sabe, múltiples descargas del desfibrilador presentan un efecto deletéreo en los pacientes y, por lo tanto, hay que evitar las descargas del dispositivo salvo que sean estrictamente necesarias. La figura 7 muestra cómo los fármacos para IC reducen las descargas

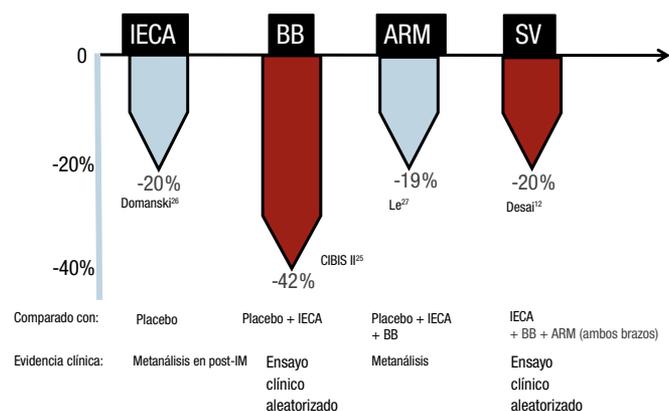


Figura 5. La reducción adicional de las muertes súbitas con los tratamientos farmacológicos para la insuficiencia cardiaca. Se adjunta la evidencia clínica: metanálisis o ensayo clínico. Se expone frente a los comparadores del estudio. Nótese que los BB y el SV exhiben el mayor nivel de evidencia, con ensayos clínicos aleatorizados que demuestran una disminución de las muertes súbitas en los pacientes con FEVI reducida. Por el contrario, los IECA y los ARM poseen cierta evidencia en este sentido basada en metanálisis, pero no hay ensayos clínicos que demuestren disminución de las muertes súbitas con IECA o ARM fuera del contexto del posinfarto agudo de miocardio. ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SV: sacubitrilo-valsartán.

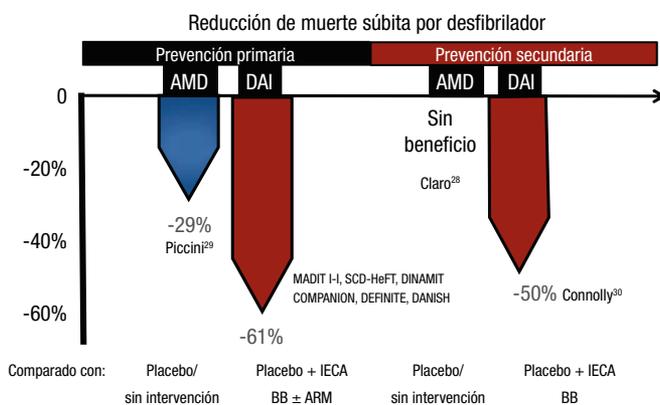


Figura 6. La reducción de las muertes súbitas con el desfibrilador frente a fármacos antiarrítmicos. El DAI, aun siendo el método más efectivo y que supera claramente a los fármacos antiarrítmicos como la AMD, no protege del 100% de las muertes súbitas, como ilustra la figura basada en datos de los principales ensayos clínicos de DAI. Hasta un 39-50% de los pacientes sufren una muerte súbita siendo portadores de un DAI. AMD: amiodarona; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; DAI: desfibrilador automático implantable; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

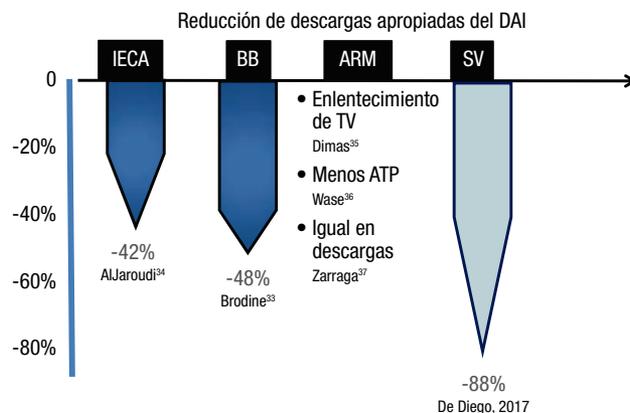


Figura 7. La disminución de descargas apropiadas del desfibrilador con la optimización adecuada de los fármacos para la insuficiencia cardiaca con FEVI reducida. Nótese que los BB y el SV reducen de manera significativa las descargas de DAI. ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SV: sacubitrilo-valsartán; TV: taquicardias ventriculares.

apropiadas del desfibrilador. En particular, una vez más, los bloqueadores beta y el sacubitrilo-valsartán son los que más reducen las descargas apropiadas del desfibrilador por la disminución de las arritmias ventriculares que presentan estos pacientes^{14,32-37}.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Núñez declara que ha recibido honorarios por consultoría de Novartis, Boehringer Ingelheim y Pfizer, y honorarios por ponencias de Novartis, Boehringer Ingelheim y Rovi. C. de Diego no declara ninguno.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca», que ha sido patrocinado por Novartis.

BIBLIOGRAFÍA

- Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC Jr, Lopes RD. Levels of evidence supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321:1069.
- Bonow RO, Braunwald E. The evidence supporting cardiovascular guidelines: Is there evidence of progress in the last decade? *JAMA*. 2019;321:1053.
- Reach G, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A, Ceriello A. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2017;43:501-511.
- Khunti S, Davies MJ, Khunti K. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus: a focused literature review. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2015;15:65-69.
- Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzschel E, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract*. 2014;5:141-147.
- López-Simarro F, Brotons C, Moral I, et al. Inercia terapéutica. Causas y soluciones. Hipertensión y Riesgo Vascular. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:377-384.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 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 Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:315-322.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiology of heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-170.
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:351-366.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36:1990-1997.
- Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115-1124.
- de Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15:395-402.
- Martens P, Belien H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther*. 2018;36:e12435.
- von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail*. 2015;8:71-78.
- Gonzalez-Torres L, De Diego C, Centurion R, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition further reverses cardiac remodeling as compared to angiotensin inhibition in reduced heart failure patients. *Clin Cardiol J*. 2018;2:6-9.
- Factor SM, Flomenbaum M, Zhao MJ, Eng C, Robinson TF. The effects of acutely increased ventricular cavity pressure on intrinsic myocardial connective tissue. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:1582-1589.
- Trayanova NA, Constantino J, Gurev V. Models of stretch-activated ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol*. 2010;43:479-485.
- Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Effect of sustained load on dispersion of ventricular repolarization and conduction time in the isolated intact rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:9-16.
- Uskina EV, Maslov LN, Lishmanov Iu B. Prevention of arrhythmia by periodic hypoxia is mediated by activation of mu- and delta-opioid receptors. *Biull Eksp Biol Med*. 1998;125:272-274.
- Driamov SV, Bellahcene M, Butz S, Buser PT, Zaugg CE. Bradykinin is a mediator, but unlikely a trigger, of antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:93-99.
- Okutucu S, Sabanoglu C, Yetis Sayin B, Aksoy H, Bursa N, Oto A. Switching from ramipril to sacubitril/valsartan favorably alters electrocardiographic indices of ventricular repolarization in heart failure with reduced ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018:1-6.
- Iborra-Egea O, Galvez-Monton C, Roura S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl*. 2017;3:12.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:598-604.
- Le HH, El-Khatib C, Mombled M, et al. Impact of aldosterone antagonists on sudden cardiac death prevention in heart failure and post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11:e0145958.
- Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1):CD008093.
- Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:1245-1253.
- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-2078.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017.
- De Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez JM, Carrasco R, Almendral J. Advances in pharmacological therapy in reduced left ventricular heart failure patients with implantable cardiac defibrillator and cardiac resynchronization. *Clin Cardiol J*. 2018;2:1-6.
- Brodine WN, Tung RT, Lee JK, et al. Effects of beta-blockers on implantable cardioverter defibrillator therapy and survival in the patients with ischemic cardiomyopathy (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II). *Am J Cardiol*. 2005;96:691-695.
- AlJaroudi WA, Refaat MM, Habib RH, et al.; Genetic Risk Assessment of Defibrillator Events I. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers on appropriate implantable cardiac defibrillator shock in patients with severe systolic heart failure (from the GRADE Multicenter Study). *Am J Cardiol*. 2015;115:924-931.
- Dimas V, Ayers C, Daniels J, Joglar JA, Hill JA, Naseem RH. Spironolactone therapy is associated with reduced ventricular tachycardia rate in patients with cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:309-314.
- Wase A, Garikipati N, Mufti O, et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular systolic dysfunction and implantable cardioverter defibrillators. *Indian Heart J*. 2012;64:123-127.
- Zarraga IG, Dougherty CM, MacMurphy KS, Raitt MH. The effect of spironolactone on ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:739-747.
- Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322:1085-1095.26