

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2015 May;15(4):e6140 doi: 10.5867/medwave.2015.04.6140

¿Son beneficiosas las estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica?

Are statins beneficial for chronic heart failure?

Autores: Carmen Rain[1,5], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

Filiación:

[1] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

[2] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

[3] GRADE working group

[4] The Cochrane Collaboration

[5] Proyecto Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Rain C, Rada G. Are statins beneficial for chronic heart failure?. *Medwave* 2015 May;15(4):e6140 doi: 10.5867/medwave.2015.04.6140

Fecha de publicación: 25/5/2015

Resumen

Existe controversia en cuanto al beneficio de las estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si bien disminuyen parámetros inflamatorios y mejoran algunos parámetros ecocardiográficos, existe duda de si esto se traduce en desenlaces clínicamente relevantes. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos seis revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 21 estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Se concluye que el uso de estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca no disminuye la mortalidad, y podría tener poco o ningún efecto sobre el riesgo de hospitalización por falla cardíaca u otros desenlaces clínicos.

Abstract

There is controversy about the role of statins in chronic heart failure. Even though it is clear they decrease inflammatory markers and probably improve some echocardiographic parameters, it is not clear if they impact clinically important outcomes. Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 30 databases, we identified six systematic reviews including 21 randomized trials. We combined the evidence using meta-analysis and generated a summary of findings table following the GRADE approach. We concluded statins in chronic heart failure do not decrease mortality, and might lead to little or no decrease in hospitalizations for heart failure or other clinical outcomes.

Problema

Las estatinas además de su efecto hipolipemiente poseen efectos pleiotrópicos, como propiedades antihipertróficas, antifibróticas, antioxidantes e inhibitorias de la activación neurohumoral, todo lo cual forma parte de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Algunos estudios han mostrado que podrían mejorar la fracción de eyección y disminuir los niveles de factores inflamatorios, sin embargo no está claro que esto se traduzca en un beneficio clínicamente relevante.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión

Mensajes clave

- El uso de estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca no disminuye la mortalidad, y podría tener poco o ningún efecto sobre el riesgo de hospitalización por falla cardíaca.
- Las conclusiones de nuestro resumen son concordantes con la mayoría de las revisiones sistemáticas identificadas y con las principales guías de práctica clínica.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos seis revisiones sistemáticas [1-6] que incluyen 29 estudios primarios [7-35], de los cuales 21 corresponden a estudios controlados aleatorizados [7],[9-12],[15-21],[26-34]. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios	Los estudios incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca recibiendo tratamiento estándar, con representación de todas las etiologías. La mayoría de los estudios incluyó sólo pacientes con fracción de eyección disminuida, con excepción de tres estudios [16],[19],[33], pero en estos la fracción de eyección promedio fue 33%, 42% y 28% respectivamente. De acuerdo a la capacidad funcional según NYHA, cuatro estudios incluyeron pacientes con capacidad funcional I [10],[11],[28],[35], 18 estudios con capacidad funcional II [7],[10-12],[15-21],[25],[27-29],[33-35]; todos los estudios incluyeron capacidad funcional III y seis incluyeron capacidad funcional IV [16],[17],[25],[29],[30],[34]. El promedio de colesterol LDL osciló entre 96 y 167 mg/dL en los diferentes estudios.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Quince estudios evaluaron atorvastatina [7],[10-12],[15],[20],[26],[28-35], tres rosuvastatina [16-18], uno cerivastatina [19], uno pitavastatina [27] y uno simvastatina [21]. Todos los estudios compararon contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	Mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, hospitalización por falla cardíaca, infarto al miocardio o accidente cerebrovascular no fatales, parámetros ecocardiográficos, marcadores inflamatorios, niveles de péptido natriurético tipo B (BNP), longitud de QT, clasificación de NYHA.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de estatinas está basada en 21 estudios controlados aleatorizados. 16 estudios midieron mortalidad por cualquier causa y 14 estudios midieron hospitalización por falla cardíaca.

- El uso de estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca no disminuye la mortalidad. La certeza de la evidencia es alta.
- El uso de estatinas podría disminuir levemente las hospitalizaciones por falla cardíaca. La certeza de la evidencia es baja.

Uso de estatinas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica				
Pacientes	Insuficiencia cardiaca crónica			
Intervención	Estatinas			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN estatinas	CON estatinas		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad por cualquier causa	272 por 1000	261 por 1000	RR 0,96 (0,90 a 1,02)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2} Alta
	Diferencia:11 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 27 menos a 5 más)			
Hospitalización por falla cardiaca	261 por 1000	241 por 1000	RR 0,92 (0,87 a 0,98)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 20 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 5 a 34 menos)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.				
RR: Riesgo relativo.				
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).				
*Los riesgos SIN estatinas están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON estatinas (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).				
¹ La mayoría de los estudios tiene limitaciones, siendo las más frecuentes la ausencia de ocultamiento de la asignación y ciego. Sin embargo, hay dos estudios (CORONA y GISSI-HF) que tienen más del 90% del peso, los cuales tienen bajo riesgo de sesgo, por lo que no se disminuyó la certeza de la evidencia para mortalidad. Para el desenlace hospitalización por falla cardíaca sí se disminuyó, ya que los estudios que sugieren efecto tienen alto riesgo de sesgo.				
² Si bien el análisis de sesgo de publicación (<i>funnel plot</i>) sugiere que podrían existir pequeños estudios no detectados, estos reforzarían la conclusión de que no hay disminución de mortalidad, por lo que no se disminuyó la certeza de la evidencia por este aspecto. Si se disminuyó por este aspecto en el desenlace hospitalización por falla cardíaca, ya que podrían existir más estudios, no publicados, que muestren ausencia de efecto sobre este.				

Statins for chronic heart failure

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección disminuida, sin distinción de etiología o capacidad funcional, y que no tengan una indicación clara por otro motivo.
- No se aplica a pacientes que hayan sufrido un evento cardiovascular por enfermedad aterosclerótica, pues en estos casos es indiscutido el uso de estatinas como prevención secundaria.
- Es difícil hacer un juicio sobre si algunos pacientes sin eventos coronarios previos incluidos en estos estudios debieran recibir estatinas por su nivel de colesterol. Es razonable evaluar caso a caso, considerando especialmente el riesgo cardiovascular individualizado.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces presentados en este resumen son aquellos considerados críticos para la toma de decisión en las principales guías clínicas, en las revisiones identificadas y a juicio de los autores de este resumen.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- El uso de estatinas constituye una intervención de bajo riesgo, con efectos adversos leves. Sin embargo, es difícil hacer un adecuado balance entre los beneficios de baja cuantía y los efectos adversos, ya que la certeza de la evidencia es baja para los desenlaces sobre los cuales podría existir efecto.
- Si el beneficio fuera certero, sería razonable inclinarse por esta intervención en quienes tengan un mayor riesgo de hospitalización y que no hayan presentado efectos adversos importantes.

Consideraciones de recursos

- Las estatinas son una intervención de bajo costo. Sin embargo, es difícil hacer un adecuado balance entre los costos y los beneficios, ya que la certeza de la evidencia es baja. En todo caso, es poco probable que el costo sea un factor determinante en la decisión.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

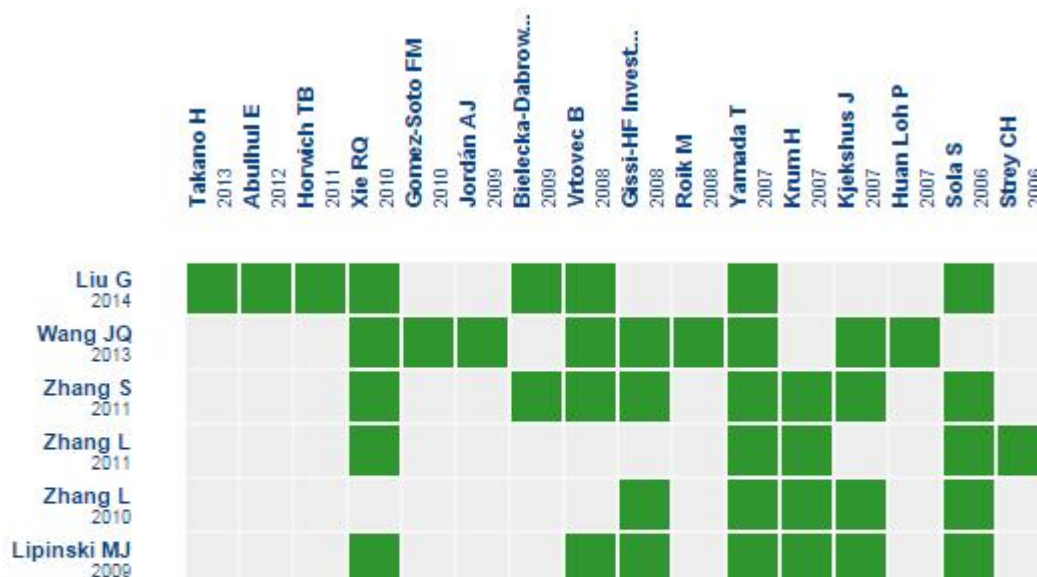
- Si bien las revisiones sistemáticas difieren en cuanto a sus conclusiones, e incluso algunas señalan un beneficio claro sobre la mortalidad [1], nuestro resumen coincide con la mayoría de ellas.
- Este resumen es concordante con las principales guías clínicas que abordan esta pregunta [36],[37] las cuáles consideran que no existe beneficio en pacientes con insuficiencia cardiaca. Es parcialmente discordante en relación al efecto sobre las hospitalizaciones, ya que no se descarta un efecto de pequeña cuantía sobre un desenlace de menor importancia que la mortalidad.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que la información sobre el efecto de las estatinas en la mortalidad cambie en el futuro es muy baja.
 - Sí podría cambiar lo que sabemos con respecto al riesgo de hospitalizaciones, no obstante no identificamos estudios que estén en curso para responder a esta pregunta.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada). El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta. Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva [Statins for chronic heart failure](#)

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo, y no tener conflictos de intereses asociados a la materia del mismo. Los formularios pueden ser solicitados al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Referencias

1. Wang JQ, Wu GR, Wang Z, Dai XP, Li XR. Long-term clinical outcomes of statin use for chronic heart failure: a meta-analysis of 15 prospective studies. *Heart Lung Circ.* 2014 Feb;23(2):105-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Liu G, Zheng X-X, Xu Y-L, Lu J, Hui R-T, Huang X-H. Effects of lipophilic statins for heart failure: a meta-analysis of 13 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.* 2014 Oct;23(10):970-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Lipinski MJ, Cauten CA, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Vrtovc B, Khan BV, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2009 Dec 15;104(12):1708-16. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2014 Apr;2(2):148-58. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Zhang L, Zhang S, Jiang H, Sun A, Zou Y, Ge J. Effects of statin treatment on cardiac function in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol.* 2011 Feb;34(2):117-23. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Zhang S, Zhang L, Sun A, Jiang H, Qian J, Ge J. Efficacy of statin therapy in chronic systolic cardiac

- insufficiency: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2011 Oct;22(5):478-84. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Abulhul E, McDonald K, Martos R, Phelan D, Spiers JP, Hennessy M, et al. Long-term statin therapy in patients with systolic heart failure and normal cholesterol: effects on elevated serum markers of collagen turnover, inflammation, and B-type natriuretic peptide. *Clin Ther.* 2012 Jan;34(1):91-100. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Jordán AJ, Anguita MP; BADAPIC study researchers. Effect of statin treatment on mortality in a large cohort of heart failure patients. *Rev Esp Cardiol.* 2009 Mar;62(3):323-7. | [PubMed](#) |
9. Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA.* 2006 Nov 1;296(17):2105-11. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Bleske BE, Nicklas JM, Bard RL, Brook RD, Gurbel PA, Bliden KP, et al. Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 17;47(2):338-41. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Bielecka-Dabrowa A, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit.* 2009 Dec;15(12):MS12-23. | [PubMed](#) | [Link](#) |
12. Strey CH, Young JM, Lainchbury JH, Frampton CM, Nicholls MG, Richards AM, et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. *Heart.* 2006 Nov;92(11):1603-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Gomez-Soto FM, Romero SP, Bernal JA, Escobar MA, Puerto JL, Andrey JL, et al. Mortality and morbidity of newly diagnosed heart failure treated with statins: a propensity-adjusted cohort study. *Int J Cardiol.* 2010 Apr 15;140(2):210-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation.* 2005 Jul 19;112(3):357-63. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Hamaad A, Sosin M, Lip GY, MacFadyen RJ. Short-term adjuvant atorvastatin improves frequency domain indices of heart rate variability in stable systolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005 May;19(3):183-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Oct 4;372(9645):1231-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2248-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

18. Krum H, Ashton E, Reid C, Kalff V, Rogers J, Amarena J, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2007 Feb;13(1):1-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, Heeschen C, Böhm M, Nickenig G. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. *Z Kardiol.* 2004 Feb;93(2):103-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005 Dec 15;96(12):1699-704. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2003 Aug 19;108(7):839-43. Epub 2003 Jul 28. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Huan Loh P, Windram JD, Tin L, Reddy P, Velavan P, Rigby AS, et al. The effects of initiation or continuation of statin therapy on cholesterol level and all-cause mortality after the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J.* 2007 Apr;153(4):537-44. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Roik M, Starczewska MH, Huczek Z, Kochanowski J, Opolski G. Statin therapy and mortality among patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular function--a preliminary report. *Acta Cardiol.* 2008 Dec;63(6):683-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Anker SD, Clark AL, Winkler R, Zugck C, Ciccoira M, Ponikowski P, et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure--results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol.* 2006 Sep 20;112(2):234-42. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Sola S, Mir MQ, Rajagopalan S, Helmy T, Tandon N, Khan BV. Statin therapy is associated with improved cardiovascular outcomes and levels of inflammatory markers in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005 Oct;11(8):607-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 17;47(2):332-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, Sato Y, Shindo S, Kotooka N, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J.* 2013;77(4):917-25. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Horwich TB, Middlekauff HR, Maclellan WR, Fonarow GC. Statins do not significantly affect muscle sympathetic nerve activity in humans with nonischemic heart failure: a double-blind placebo-controlled trial. *J Card Fail.* 2011 Nov;17(11):879-86. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. Tousoulis D, Antoniades C, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Pitsavos C, Vlachopoulos C, et al. Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patients with congestive heart failure. *Atherosclerosis.* 2005 Feb;178(2):359-63. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Tousoulis D, Antoniades C, Vassiliadou C, Toutouza M, Pitsavos C, Tentolouris C, et al. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005 Dec;7(7):1126-32. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Vrtovec B, Okrajsek R, Golcink A, Ferjan M, Starc V, Radovancevic B. Atorvastatin therapy increases heart rate variability, decreases QT variability, and shortens QTc interval duration in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail.* 2005 Dec;11(9):684-90. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Vrtovec B, Okrajsek R, Golcink A, Ferjan M, Starc V, Schlegel TT, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail.* 2008 Mar;14(2):140-4. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E, Szygula-Jurkiewicz B, Nowak J, Poloński L, et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol.* 2006 Mar 15;97(6):899-904. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Xie RQ, Cui W, Liu F, Yang C, Pei WN, Lu JC. Statin therapy shortens QTc, QTcd, and improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2010 Apr 15;140(2):255-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
35. Yamada T, Node K, Mine T, Morita T, Kioka H, Tsukamoto Y, et al. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: a prospective randomized controlled study. *Am Heart J.* 2007 Jun;153(6):1055.e1-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
36. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(14):1787-847. | [CrossRef](#) |
37. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013 Oct 15;128(16):e240-327. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.