

La insuficiencia cardíaca congestiva en atención primaria (y II).

Tratamiento, criterios de derivación y seguimiento

Gustavo Rodríguez Roca^a, José Luis Llisterri Caro^b, Francisco Javier Alonso Moreno^c, Vivencio Barrios Alonso^d y Luis Rodríguez Padial^e

^aMédico de Familia. Centro de Salud de La Puebla de Montalbán. Toledo. ^bMédico de Familia. Consultorio de Vallada. Valencia. ^cMédico de Familia. Centro de Salud de Ocaña. Toledo. ^dCardiólogo. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^eCardiólogo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) crónica, a la que se hace referencia en esta serie de artículos, es una enfermedad de notable gravedad, con una elevada tasa de mortalidad (alcanza el 50% anual en las formas graves) y cuyo pronóstico se ha modificado muy poco en los últimos 40 años a pesar de los avances farmacológicos y quirúrgicos¹.

Clásicamente, el enfoque terapéutico de la ICC se centraba en su alteración hemodinámica, con los objetivos de mejorar la fuerza contráctil del ventrículo izquierdo por medio del uso de agentes inotrópico-positivos y corregir la disminución de la carga mediante los vasodilatadores arteriales y venosos.

Sin embargo, en el año 1987 el estudio CONSENSUS² confirmó en la práctica el beneficio que se obtenía sobre la supervivencia en la ICC mediante el uso de fármacos que, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), reducen la activación del sistema neurohormonal (angiotensina, aldosterona, noradrenalina, etc.). Esto originó el comienzo de una nueva estrategia terapéutica. Igualmente, dada la interrelación entre factores hemodinámicos y neurohormonales, también se utilizan fármacos que reducen la tensión parietal del ventrículo izquierdo mejorando los parámetros hemodinámicos y produciendo alivio sintomático³.

En un síndrome tan complejo como la ICC es necesario realizar un diagnóstico preciso (sindrómico, etiológico, fisiopatológico y funcional) y una clasificación correcta, lo que nos orientará hacia un tratamiento dirigido a las causas, mecanismo de acción y gravedad de la enfermedad. En resumen, el adecuado abordaje terapéutico de la ICC

requiere, además de un enfoque multifactorial e individualizado, cumplir los siguientes objetivos⁴:

1. Determinar y, si es posible, resolver la causa subyacente.
2. Identificar los factores agravantes y precipitantes e intervenir sobre ellos.
3. Establecer el tipo de disfunción ventricular.
4. Valorar la situación funcional del paciente por medio de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA).
5. Subsanan la sobrecarga hidrosalina.
6. Corregir los principales síntomas (disnea, cansancio, etc.).
7. Mejorar el pronóstico.

En líneas generales, el tratamiento de la ICC (fig. 1) comprende la instauración de una dieta hiposódica, la recomendación de practicar una actividad física adecuada y el uso de determinados fármacos. En ocasiones es necesaria la cirugía y, en determinadas circunstancias, incluso el trasplante cardíaco⁵.

El tratamiento farmacológico de la ICC debe mejorar la sintomatología y el pronóstico de los pacientes, lo que puede conseguirse disminuyendo la impedancia a la eyección del ventrículo izquierdo por dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, mejorando la función de corazón y/o actuando sobre la remodelación cardíaca⁶.

Los médicos de atención primaria, debidamente formados y en estrecha relación con la atención especializada, se convierten en principales protagonistas del tratamiento no farmacológico de la ICC, del inicio y control del tratamiento con fármacos en las formas no complicadas de la enfermedad, del seguimiento y del control de estos pacientes.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La causa más frecuente de recaída y reingreso en los pacientes con ICC es el incumplimiento terapéutico, de

Correspondencia: Dr. G. Rodríguez Roca.
La Hortelana, 11. 45516 La Puebla de Montalbán. Toledo.
Correo electrónico: grodriguez@semergen.es

SEMERGEN 2000; 26: 66-76.

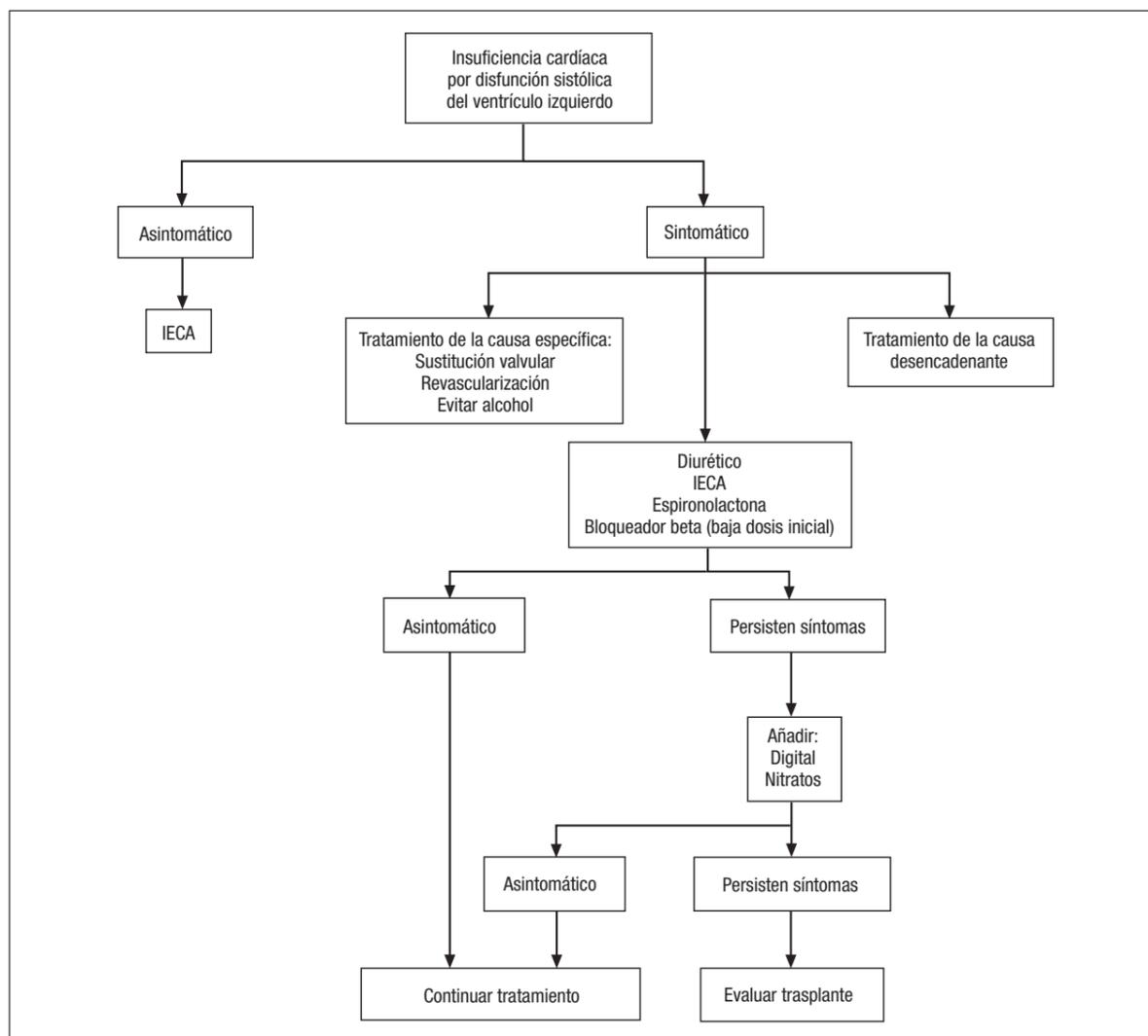


Figura 1. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. (Modificada de Rodríguez GC, Rodríguez L. *Jueves Cardiológicos SEMERGEN* [Plan Nacional de Formación Continua SEMERGEN-Cardiología]. Madrid: Jarpyo Editores, 1997; 46.)

ahí la importancia de establecer programas educativos dirigidos al propio paciente y a sus familiares con el objetivo de facilitar el conocimiento de su enfermedad (información sobre el significado y el pronóstico) haciendo especial hincapié en la importancia del cumplimiento de los tratamientos higiénico-dietético y farmacológico incluso en ausencia de síntomas, y prestando apoyo psicológico ante el estrés psíquico que supone la enfermedad.

El cumplimiento del tratamiento no farmacológico es un aspecto importante, y resulta esencial la modificación del estilo de vida. Se debe hacer especial hincapié en los siguientes aspectos:

1. *Dieta hiposódica.* Se recomienda una dieta con un contenido de sodio no superior a 3 g/día, lo que se consigue evitando los alimentos salados (precocinados, enlatados, embutidos, aceitunas, lácteos, etc.) y no añadiendo sal a los alimentos después de cocinados.

2. *Ejercicio físico.* En la ICC estable se recomienda mantener una actividad física acorde con las posibilidades del paciente. La forma más adecuada de practicar ejercicio de forma regular es fomentar los paseos aumentando progresivamente la distancia caminada en varios meses y controlando la aparición de sintomatología⁷.

3. *Supresión de hábitos tóxicos.* Prohibición absoluta del consumo de alcohol (tóxico miocárdico directo que con frecuencia origina miocardiopatía dilatada) y abandono del tabaco, especialmente si coexiste cardiopatía isquémica. Es esencial el apoyo y refuerzo continuo por parte del médico de familia.

4. *Control del balance hídrico.* La restricción del aporte líquido es una medida aconsejable y fundamental en caso de hiponatremia.

5. *Evitar el sobrepeso.* Control del peso diario matinal en ayunas con el fin de detectar la retención hidrosalina y reforzar el autocontrol dietético.

Tabla 1. Propiedades de los fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca

Fármaco	Síntomas	Mortalidad	Prevención de IC	Control neurohormonal
Diuréticos	Sí	(?)	(?)	No
Digital	Sí	(?)	(?)	Sí
Inotrópicos	Sí	Aumentan	(?)	No
Vasodilatadores (hidralazina más DNI)	Sí	Sí	(?)	No
IECA	Sí	Sí	Sí	Sí
Bloqueadores beta	Sí	Sí	(?)	Sí

IC: insuficiencia cardíaca; DNI: dinitrato de isosorbida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

De igual forma, en la mayoría de los pacientes con ICC se recomienda la vacunación anual antigripal y antineumocócica⁶, así como un control estricto de sus factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, etc., y de otros acontecimientos como las arritmias auriculares.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La utilización de fármacos en la ICC (tabla 1) pretende mejorar la sintomatología y la capacidad funcional del corazón, disminuir su progresión y mortalidad, y controlar la situación neurohormonal. En general, el tratamiento farmacológico de la ICC tiene como objetivos mejorar los síntomas y el pronóstico de la enfermedad, lo que se puede conseguir por medio de los siguientes puntos^{5,8}:

1. La supresión del edema y el aumento del gasto cardíaco reduciendo la precarga y la poscarga con el uso de diuréticos y vasodilatadores como los IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y nitratos.

2. La inhibición de los mecanismos neurohormonales utilizando IECA, ARA II, bloqueadores beta y digoxina.

3. El aumento de la contractilidad.

Los subgrupos terapéuticos más utilizados en el tratamiento de la ICC son los siguientes:

1. *Diuréticos*. Constituyen la primera opción terapéutica en los pacientes sintomáticos, y son muy efectivos en la mejora de los síntomas congestivos pulmonares y/o sistémicos derivados de la retención hidrosalina, así como en reducir la disnea y los edemas.

En general, se aconseja el inicio del tratamiento con tiazidas o diuréticos de asa a dosis bajas e incremento progresivo (tabla 2) hasta controlar los síntomas. En el caso de

existir edemas persistentes, insuficiencia renal (habitualmente los diuréticos tiazídicos no son efectivos si la filtración glomerular es inferior a 30 ml/min) o edad avanzada debe utilizarse un diurético de asa.

En las formas avanzadas, y especialmente en las edematosas, debe asociarse espironolactona, diurético ahorrador de potasio que ha demostrado recientemente (estudio RALES⁹) que añadido a bajas dosis a la terapia convencional, en pacientes con ICC en las clases funcionales III y IV de la NYHA y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 35%, reduce los riesgos de mortalidad global (29%), muerte cardíaca (30%) y hospitalizaciones (36%). En la clase funcional II también puede asociarse a los diuréticos de asa para contrarrestar las pérdidas de potasio y magnesio.

Durante la terapia con diuréticos es fundamental prestar especial atención a la aparición de posibles efectos adversos como la hipotensión postural, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperpotasemia en los diuréticos ahorradores de potasio combinados con ECA, hiperglucemia, dislipemia, etc.

Los diuréticos, al tener efectos adversos sobre el sistema neurohormonal, no se recomiendan en monoterapia aunque sí combinados con un IECA (Captopril Digoxin Research Group)¹⁰.

2. *Vasodilatadores*. Los vasodilatadores pueden actuar reduciendo la precarga (venodilatadores como la furosemida intravenosa y los nitratos), la poscarga (vasodilatadores arteriales como la hidralazina y los bloqueadores de los canales del calcio) y mixtos como los IECA, ARA II, prazosín, doxazosina, terazosina, labetalol y carvedilol. Los principales vasodilatadores utilizados en el tratamiento de la ICC son los IECA y los nitratos solos o asociados a hidralazina. Otros vasodilatadores, usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda, son la nitroglicerina intravenosa y el nitroprusiato⁸.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los IECA son vasodilatadores mixtos que reducen tanto la precarga como la poscarga, disminuyen la resistencia vascular sistémica, la presión arterial, la presión telediastólica de ambos ventrículos, el trabajo cardíaco, el consumo de oxígeno del miocardio y aumentan el volumen minuto. Reducen los valores circulantes de angiotensina II, la actividad del sistema nervioso simpático y la retención de sodio y agua al inhibir la estimulación de la liberación de aldosterona por la angiotensina II, y estimulan la sín-

Tabla 2. Dosis de diuréticos en la insuficiencia cardíaca*

Fármaco	Dosis (mg/día)
Hidroclorotiazida	25-100
Clortalidona	5-10
Furosemida	20-240
Amilorida	5-10
Triamtereno	50-100
Torasemida	5-20
Espironolactona	25-100

*Modificada de Lobos JM, Díaz S, Redondo R. Evaluación de la insuficiencia cardíaca desde la consulta de atención primaria. *FMC* 1997; 1: 10-23.

Puntos clave

El adecuado abordaje terapéutico de la ICC requiere un enfoque multifactorial e individualizado, para determinar y resolver su causa identificando sus factores agravantes y/o precipitantes, establecer el tipo de disfunción y mejorar el pronóstico con un tratamiento adecuado.

tesis de prostaglandinas^{8,11}. Los IECA han demostrado en múltiples ensayos clínicos controlados¹² que mejoran los síntomas, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, que disminuyen la progresión de la enfermedad en los pacientes que presentan una disfunción asintomática del ventrículo izquierdo y que aumentan la supervivencia en la ICC asociada a FEVI disminuida. Algunos de estos ensayos clínicos son el CONSENSUS², el V-Heft-II¹³ y el SOLVD^{14,15} con enalapril¹⁶ y el ATLAS con lisinopril¹⁷⁻¹⁹. Este último ensayo clínico está pendiente de publicación, aunque se han presentado sus resultados en congresos científicos.

De igual forma, en pacientes con ICC asociada a infarto agudo de miocardio previo y FEVI normal tratados con diuréticos, también la administración de enalapril mejoró de manera significativa la clase funcional de la NYHA, la tolerancia al ejercicio, la FEVI y la función diastólica del ventrículo izquierdo, y redujo significativamente el índice cardiotorácico y la masa ventricular izquierda respecto del grupo que no recibió IECA²⁰.

Por tanto, y en función de los datos disponibles en la actualidad, los IECA están indicados en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca clínica y en la disfunción ventricular asintomática con FEVI inferior a 35%²¹, a menos que haya contraindicaciones específicas para su uso terapéutico. Este hecho hace que sea fundamental conocer su correcta posología (tabla 3), precauciones (tabla 4) y posibles efectos adversos (tabla 5).

Pero a pesar de la eficacia demostrada por estos fármacos, su utilización sigue siendo reducida²², especialmente en medicina general-de familia, lo que probablemente se deba a la existencia de un ajuste posológico de dosis eficaz complicado, a la posibilidad de que se produzcan efectos adversos variados y al desconocimiento de sus beneficios²³. Como demuestra un reciente estudio²⁴, existen diferencias importantes en cuanto al manejo de los IECA en los diferentes países europeos; su dosis máxima se alcanza en tan sólo el 25% de los pacientes, y su uso oscila entre el 35% de Gran Bretaña y el 17% de Bélgica, ocupando España un lugar intermedio con el 30%. Como ha demostrado el anteriormente mencionado estudio ATLAS, debe alcanzarse, siempre que el paciente lo tolere, la dosis máxima, dado que disminuye la tasa de hospitalizaciones.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los ARA II^{4,8} ejercen su acción mediante el bloqueo de los receptores de membrana AT₁ de la angiotensina II, lo que produce vasodilatación, reducción de las resistencias vasculares periféricas y de la poscarga, y aumento del gasto cardíaco con mayor tolerancia al ejercicio. Otro posible beneficio de la utilización de los ARA II es su acción favorable sobre el remodelado cardíaco postinfarto, la hipertrofia ventricular izquierda y algunas complicaciones ateroscleróticas.

Las principales ventajas de los ARA II frente a los IECA son la ausencia de tos y otros efectos adversos (angioedema, disfunción renal, hipotensión en la primera dosis), su efecto favorable sobre la uricemia y que los IECA no actúan frente a la angiotensina II producida por vías diferentes a las de la ECA, como la convertasa y/o la quimasa.

El losartán, prototipo de los ARA II, según los resultados del estudio ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly)²⁵, que aleatorizó a los pacientes con ICC a recibir este fármaco o captopril, demostró que la supervivencia de los pacientes tratados con el ARA II era superior a la de los tratados con el IECA, principalmente a expensas de una reducción de la muerte súbita. No obstante, al no ser la morbimortalidad un objetivo en este ensayo, estos resultados deben ser confirmados mediante otro estudio específicamente diseñado para analizar este aspecto. Para ello, nació el ELITE II²⁶, del cual recientemente se han comunicado datos preliminares (American Heart Associa-

Tabla 3. Posología de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la insuficiencia cardíaca

Fármaco utilizado	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Captopril	6,25 mg tres veces/día	6,25-50 mg tres veces/día
Benazepril	5 mg	5-40 mg/día
Enalapril	2,5 mg	2,5-20 mg dos veces/día
Fosinopril	10 mg	10-40 mg/día
Lisinopril	2,5 mg	2,5-40 mg/día
Quinapril	5 mg	5-20 mg dos veces/día
Perindopril	2 mg	2-4 mg/día
Ramipril	2,5 mg	2,5-5 mg dos veces/día

Tabla 4. Precauciones en el empleo de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la insuficiencia cardíaca

Estenosis de la arteria renal
Insuficiencia renal
Hiperpotasemia
Hipotensión arterial sintomática
Intolerancia (por efectos secundarios)

Tabla 5. Efectos adversos de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la insuficiencia cardíaca

Inherentes a su mecanismo de acción	Atribuibles a su estructura química
Hipotensión	Erupciones cutáneas
Hiperpotasemia	Neutropenia y trombopenia
Edema angioneurótico	Molestias digestivas
Tos seca	Disgeusia
Insuficiencia renal	Proteinuria

Puntos clave

El tratamiento comprende la instauración de una dieta hiposódica, la recomendación de practicar una actividad física adecuada y el uso de determinados fármacos que, además de mejorar la sintomatología, mejoren el pronóstico de los pacientes al disminuir la impedancia a la eyección del ventrículo izquierdo por dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, mejorar la función del corazón y/o actuar sobre la remodelación cardíaca.

tion), y en el que el losartán ha demostrado reducir la morbimortalidad de forma similar a lo conseguido por el captopril, pero con mejor tolerancia. Puesto que existe mayor experiencia con los IECA, éstos siguen siendo los fármacos de primera elección en el tratamiento de la ICC, y el losartán deberá utilizarse en caso de intolerancia a aquéllos.

Otros dos grandes ensayos clínicos actualmente en marcha con ARA II en ICC son el Val-HeFT²⁷ (valsartán) y el CHARM²⁸ (candesartán).

Estos tres grandes ensayos clínicos, ELITE II, Val-HeFT y CHARM, incluyen a varios miles de pacientes y permitirán conocer con detalle en los próximos meses-años la utilidad de estos nuevos fármacos en la ICC y su posible asociación con los IECA, ya que se ha observado que añadir un ARA II a pacientes con ICC²⁹ tratados con dosis máximas de IECA parece reducir la poscarga de forma segura sin aumentar los efectos adversos³⁰ y, aunque de modo experimental en animales, que la asociación de valsartán y benazepril³¹ mejora la función del ventrículo izquierdo y los parámetros neurohormonales.

En resumen, aún no se dispone de datos concluyentes sobre la utilidad clínica de los ARA II en el tratamiento de la ICC, aunque los datos experimentales y preliminares de múltiples estudios nos indican que pueden ser, al menos, tan útiles como los IECA, recomendándose principalmente su uso si aparecen efectos adversos con estos últimos, especialmente la tos.

Nitratos

Los nitratos son fármacos vasodilatadores que, aunque disminuyen algo la poscarga, esencialmente reducen la precarga produciendo, entre otros, un efecto de relajación derivado del endotelio que está mediado por el óxido nítrico.

El principal inconveniente del uso crónico de los nitratos es la tolerancia, por lo que la tendencia actual es que su administración se realice con intervalos libres de medicación, con el fin de que se restablezca la capacidad de reacción del organismo ante estos fármacos. De igual forma, pueden producir taquicardia, efecto adverso que puede atenuarse con la asociación de un bloqueador beta.

En general se recomienda que, si un paciente con ICC no tolera los IECA, se utilice dinitrato de isosorbida, que reduce la precarga, combinado con hidralazina, que reduce la poscarga, asociación que demostró en el estudio V-Heft-I¹³ disminuir la mortalidad respecto a placebo en un 38% al año, en un 25% a los 2 años y en un 23% a los 3 años en pacientes con ICC y FEVI disminuida. En el pequeño subgrupo de pacientes con ICC y FEVI normal de este estudio, la tasa de mortalidad anual fue el 41% menor en los pacientes tratados que en el grupo que recibió placebo.

La dosis inicial de dinitrato de isosorbida oral es de 10 mg tres veces al día, con ajustes posteriores hasta conseguir una dosis máxima de 40 mg tres veces al día, con un intervalo libre de fármaco de 10-12 h para prevenir la tolerancia.

La dosis inicial de hidralazina oral debe ser de 10-25 mg tres veces al día, con ajustes posteriores hasta una dosis de 100 mg tres veces por día.

El uso de nitratos está contraindicado en caso de hipotensión manifiesta con presión arterial sistólica inferior a 80 mmHg.

Bloqueadores de los canales del calcio

Los bloqueadores de los canales del calcio (BCC) son potentes vasodilatadores que actúan tanto sistémicamente como en las arterias coronarias, poseen un efecto inotrópico negativo y activan la respuesta neurohormonal de los sistemas adrenérgico, renina-angiotensina y arginina-vasopresina³².

Los BCC de primera generación (nifedipino, diltiazem y verapamilo) están contraindicados en pacientes con ICC o disfunción ventricular asintomática ya que, además de no mejorar la tolerancia al ejercicio, pueden precipitar o agravar la enfermedad^{33,34}. Los últimos estudios realizados aportan datos, pendientes de confirmación por nuevos ensayos, que avalan la seguridad de la utilización de felodipino y amlodipino, existiendo evidencias de que este último podría mejorar la supervivencia de pacientes con cardiopatía no isquémica³⁵⁻³⁷.

Ante la falta de evidencias científicas a favor, la mayoría de los BCC no deberían ser utilizados en el tratamiento de la ICC, excepto en la ICC por disfunción diastólica, en la que los fármacos de elección son los que alargan el período de diástole favoreciendo el llenado ventricular izquierdo a presiones bajas, requisitos que cumplen los bloqueadores betaadrenérgicos y los BCC; entre estos últimos, el más recomendado es el verapamilo por su efecto cronotropeo negativo y porque mejora la capacidad de ejercicio y la velocidad pico de llenado ventricular izquierdo^{38,39}.

Fármacos inotrópico-positivos

La mayoría de los fármacos inotrópicos no son de utilidad en el tratamiento crónico de la ICC e incluso han demostrado aumentar la mortalidad.

Los resultados del estudio DIG⁴⁰ manifiestan que la digoxina mejora la calidad de vida y la capacidad funcional de estos pacientes, disminuye los síntomas, no empeora el

Puntos clave

Los subgrupos terapéuticos más utilizados en el tratamiento de la ICC son los siguientes:

Diuréticos (tiazídicos o de asa): primera opción terapéutica en pacientes sintomáticos (disnea, edemas) al reducir los síntomas congestivos derivados de la retención hidrosalina. En las formas avanzadas debe asociarse espironolactona.
IECA: indicados en todos los pacientes con ICC clínica y en la disfunción ventricular asintomática con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 35%.

Nitratos: si un paciente con ICC no tolera los IECA, se puede utilizar dinitrato de isosorbida, que reduce la precarga, combinado con hidralazina, que reduce la poscarga.

Digoxina: está indicada en la ICC por disfunción sistólica que no mejora con IECA y diuréticos, y en la ICC por disfunción sistólica asociada a fibrilación auricular rápida. No debe utilizarse en la ICC por disfunción diastólica salvo que coexista fibrilación auricular.

Bloqueadores beta: el carvedilol reduce la progresión clínica de la enfermedad y el número de hospitalizaciones. El bisoprolol mejora la capacidad funcional del ventrículo izquierdo y aumenta la supervivencia en pacientes con ICC estable. Por el momento no son fármacos a prescribir por el médico de atención primaria.

pronóstico, es de primera elección si coexiste fibrilación auricular rápida, disminuye la mortalidad por ICC progresiva y reduce el número de hospitalizaciones.

En la ICC en ritmo sinusal con FEVI disminuida (disfunción ventricular sistólica) se recomienda añadir digoxina si no se responde a la combinación de diuréticos con IECA (tratamiento triple) y si no se toleran los IECA ni el dinitrato de isosorbida asociado a hidralazina.

La digoxina tiene un efecto inotrópico y, probablemente, también vasodilatador y diurético, por lo que no debe utilizarse en el tratamiento de la ICC con ritmo sinusal y FEVI normal (ICC por disfunción diastólica).

Este fármaco posee un estrecho índice terapéutico (concentraciones plasmáticas entre 0,8 y 1,9 ng/ml), por lo que puede producir con cierta frecuencia efectos adversos (tabla 6) sobre todo en ancianos, en quienes el descenso de la función renal relacionada con la edad y la reducción de la masa muscular aumentan las concentraciones séricas

del fármaco. También pueden observarse incrementos séricos por interacciones medicamentosas (verapamilo, quinidina, amiodarona, propafenona, eritromicina, tetraciclinas, espironolactona, etc.) o por la coexistencia de situaciones como hipopotasemia, hipomagnesemia y/o hipotiroidismo.

La administración de digitálicos debe iniciarse con 0,25 mg/día si la función renal es normal, alcanzando valores adecuados en una semana, y continuar con una dosis de mantenimiento de 0,25–0,375 mg/día los 7 días de la semana. Se evitarán la infradosificación y las pausas de tratamiento superiores a 24 h.

La digoxinemia se debe medir en caso de agravamiento de la ICC, deterioro de la función renal, asociación de medicamentos que interaccionen con la digoxina, signos electrocardiográficos de toxicidad o síntomas de intoxicación. En caso de digoxinemia superior a 2 ng/ml se debe suspender su administración y ajustar la dosis⁴.

Otros fármacos inotrópicos-positivos

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (amrinona, milrinona, flosequinan o vesnarinona) son fármacos capaces de incrementar la concentración de AMP cíclico en el músculo cardíaco y aumentar así su fuerza contráctil. Diferentes estudios han demostrado que amrinona y la milrinona incrementan la mortalidad a largo plazo^{41,42}. Recientemente se ha comprobado que el tratamiento con vesnarinona de los pacientes con ICC grave se asocia con un incremento dosis-dependiente de la mortalidad, debido probablemente a un aumento en la mortalidad por arritmias⁴³.

La ibopamina (agonista betaadrenérgico), según los datos aportados por el estudio PRIME II⁴⁴, puede inducir mejoría clínica y hemodinámica a corto plazo en pacientes con ICC y FEVI disminuida pero puede incrementar las arritmias ventriculares y la mortalidad cardiovascular.

En resumen, se puede afirmar que, en función de la información disponible en la actualidad, no se debe recomendar la utilización de estos agentes inotrópicos en el tratamiento de la ICC.

Bloqueadores beta

En los pacientes con ICC, la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona son determinantes en el mantenimiento y la progresión de la enfermedad, por lo que en los últimos años las investigaciones se han centrado en la elevación de las neurohormonas, concretamente en la inhibición de la angiotensina II, y más recientemente en el bloqueo del sistema nervioso simpático. La elevación de las neurohormonas produce alteraciones en el miocardiocito y en el colágeno

Tabla 6. Posibles efectos adversos de la digoxina

Tipo de síntoma	Efecto
Arritmia cardíaca	Ritmos ectópicos, bloqueo cardíaco
Síntomas gastrointestinales	Anorexia, náuseas y vómitos
Síntomas neurológicos	Alteraciones visuales, desorientación y confusión

del corazón, y es responsable del deterioro progresivo del músculo cardíaco en mayor medida que las alteraciones hemodinámicas⁴⁵.

Los bloqueadores beta actúan, como los IECA (éstos centran su acción sobre el sistema renina-angiotensina), interfiriendo el sistema neurohormonal endógeno, centrandolo en la inhibición de los efectos del sistema nervioso simpático.

Existen tres tipos de bloqueadores beta: los primeros inhiben selectivamente los receptores β_1 (metoprolol y bisoprolol), los segundos inhiben tanto los receptores β_1 como los β_2 (propranolol) y en tercer lugar se encuentran los que inhiben los receptores β_1 , β_2 y α_1 adrenérgicos (carvedilol). Aunque se han usado varios de estos fármacos en el tratamiento de la ICC, hasta ahora sólo el carvedilol ha sido aceptado por la Food and Drugs Administration (FDA) de los EE.UU.

Los bloqueadores beta⁴⁶, hasta hace poco tiempo contraindicados en el tratamiento de la ICC, reducen el riesgo de mortalidad total y de muerte cardiovascular, y disminuyen los ingresos hospitalarios en estos pacientes. Deben utilizarse con precaución por poder descompensar la ICC y comenzar el tratamiento a bajas dosis con un incremento progresivo de la misma.

En la tabla 7 se presentan las características farmacológicas, con las dosis iniciales, que habrán de incrementarse gradualmente para evitar la aparición de reacciones adversas, de aquellos bloqueadores beta que han demostrado su utilidad en el tratamiento de la ICC (carvedilol, bisoprolol y metoprolol), y de otros también utilizados con cierta frecuencia como labetalol y propranolol.

Recientemente, se ha demostrado que el empleo de carvedilol en pacientes con ICC reducía la progresión clínica de la enfermedad y el número de hospitalizaciones^{47,48} y, más recientemente, aún por medio del estudio CIBIS-II⁴⁹, que el bisoprolol mejora la capacidad funcional del ventrículo izquierdo y aumenta la supervivencia en pacientes con ICC estable.

En determinadas circunstancias, los bloqueadores beta pueden utilizarse asociados al tratamiento habitual con digoxina, diuréticos e IECA y, en conjunto, se estima que su utilización en el tratamiento de la ICC puede reducir la mortalidad en torno al 32%⁵⁰.

Se ha observado que en individuos mayores (edad media de 81 años) con ICC asociada a infarto de miocardio previo, FEVI no superior al 40% y tratados con diuréticos e IECA, los pacientes tratados con propranolol presentaron, de for-

ma significativa respecto al grupo que no lo recibió, reducciones de la mortalidad global del 35% y de la mortalidad por infarto de miocardio no fatal del 37%, disminución de la masa ventricular izquierda y aumento de la FEVI⁵¹.

Al inicio del tratamiento con bloqueadores beta pueden producirse descompensaciones y un empeoramiento de la ICC que suelen requerir el ajuste de las dosis de diuréticos y/o IECA. Durante las primeras 4-6 semanas (titulación de dosis) los pacientes con ICC en tratamiento con bloqueadores beta precisan una vigilancia cuidadosa por parte del médico de atención primaria y, a partir de ese período, se suele observar una mejoría clínica y hemodinámica (FEVI) significativas.

Son posibles tres tipos de reacciones adversas:

1. *Hipotensión*. Es más frecuente con el uso de bloqueadores beta que actúan sobre los receptores α_1 como el carvedilol, que produce una vasodilatación excesiva que suele ser generalmente asintomática⁴⁶. En esta circunstancia se puede plantear una reducción de la dosis de IECA o de BCC para impedir una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg y después, en unas pocas semanas, volver a la dosis inicial.

2. *Retención de fluidos y empeoramiento de la ICC*. Se debe aconsejar a los pacientes el control diario del peso, para poder incrementar la dosis de diuréticos si fuera necesario o plantearse si la dosis de éstos era la óptima antes de iniciarse el tratamiento con bloqueadores beta. La vasodilatación renal y sistémica del carvedilol no ha sido observada con otros bloqueadores beta⁵².

3. *Bradycardia y bloqueo cardíaco*. Los bloqueadores beta pueden originar alteraciones en el sistema de conducción cardíaca y, aunque estos cambios son casi siempre asintomáticos, en algunos casos puede producirse hipotensión, sobre todo al incrementarse la dosis de estos fármacos. Si la frecuencia cardíaca descendiese por debajo de 50 lat/min se debería disminuir la dosis de bloqueadores beta.

Entre las contraindicaciones clásicas de los bloqueadores beta se incluyen la hipotensión sintomática, la bradicardia, la enfermedad del seno, el bloqueo auriculoventricular de grados II y III (si el paciente no es portador de marcapasos) y el asma bronquial. Debe tenerse precaución en caso de trastornos depresivos, en los que el uso de bloqueadores beta puede empeorar la sintomatología.

Otros fármacos

Los antiarrítmicos son fármacos^{4,33} de uso frecuente en la ICC debido a la alta prevalencia de complicaciones arrit-

Tabla 7. Características farmacológicas de los principales bloqueadores beta

	Bloqueo β_1	Bloqueo β_2	Bloqueo ASI	Bloqueo α_1	Actividad antioxidante	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Bisoprolol	++	0	0	0	0	1,25 mg/24 h	10 mg/24 h
Carvedilol	++	++	0	+	++	3,125 mg/12 h	25 mg/12 h
Labetalol	++	++	0	++	0	100 mg/12 h	200 mg/12 h
Metoprolol	++	0	0	0	0	12,5 mg/24 h	150 mg/24 h
Propranolol	++	++	0	0	±	5 mg/24 h	80 mg/24 h

ASI: actividad simpaticomimética intrínseca; ++: efecto potente; +: efecto moderado o débil; ±: efecto dudoso; 0: sin efecto.

mogénicas existente en este síndrome. Se estima que entre el 30 y el 50% de los afectados de ICC fallecen de forma súbita por este motivo, siendo más frecuente este tipo de complicación en las clases funcionales I-III de la NYHA, ya que los pacientes en clase funcional IV suelen fallecer por el propio carácter refractario de la enfermedad.

Hasta el momento, la prevención de las arritmias ventriculares en la ICC con fármacos antiarrítmicos no ha conseguido disminuir la mortalidad global ni súbita.

En el tratamiento de la taquicardia ventricular sintomática el fármaco de elección parece ser la amiodarona, especialmente si la FEVI es superior al 30%.

Los resultados del estudio Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators⁵³ indican que la profilaxis con amiodarona en pacientes con ICC y disfunción ventricular izquierda importante, con alto riesgo de muerte súbita y/o arritmia grave, es un tratamiento razonable.

Los anticoagulantes se utilizan para prevenir las frecuentes complicaciones embolígenas de la ICC. Suelen utilizarse los dicumarínicos (acenocumarol) y la razón normalizada internacional (INR) debe mantenerse entre 2,0 y 3,0. Sus principales indicaciones son las siguientes^{4,33}:

1. Historia de embolismo pulmonar o sistémico.
2. Fibrilación auricular paroxística o crónica.
3. Evidencia ecocardiográfica de trombo mural.
4. Disfunción ventricular sistólica grave (indicación no demostrada de forma concluyente).

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

En pacientes con ICC grave que no responden al tratamiento convencional, el trasplante cardíaco se ha convertido en la actualidad en una alternativa válida. Sus principales indicaciones son las siguientes³³:

1. Edad no superior a los 65 años.
2. Calidad de vida y pronóstico inaceptables.
3. Exclusión de todos los factores etiológicos corregibles.
4. Utilización de todas las medidas terapéuticas posibles, incluyendo el tratamiento agresivo en la unidad coronaria y la revascularización coronaria quirúrgica.

Las contraindicaciones para el trasplante cardíaco son las siguientes:

1. Absolutas: infección activa, cáncer reciente, hipertensión pulmonar fija no reversible con vasodilatadores, enfermedad sistémica que limite la esperanza de vida, riesgo

elevado de incumplimiento terapéutico, insuficiencia renal o hepática irreversibles o neumopatía grave.

2. Relativas: edad superior a los 60 años (puede considerarse la indicación entre los 60 y 65 años), embolismo pulmonar o infarto en los últimos 6 meses, enfermedad cerebrovascular periférica grave, diabetes mellitus grave con grave afectación de órganos vitales, úlcera péptica, diverticulosis, hepatitis B o C crónicas, título elevado de anticuerpos HLA circulantes o caquexia cardíaca.

Puntos clave

Se deben remitir al servicio de urgencias los pacientes con descompensación o reagudización de la ICC, y/o aquellos en quienes aparezcan cardiopatía isquémica del tipo de angina inestable o infarto agudo de miocardio deben ser remitidos a la consulta de cardiología o de medicina interna, para la realización de ecocardiografía (diagnóstico definitivo inicial) y posteriormente cuando existe la sospecha de hipertrofia de ventrículo izquierdo y ante la aparición de arritmias (fibrilación auricular) o cardiopatía isquémica del tipo de angina estable.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SEGÚN LA FASE EVOLUTIVA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA Y EL TIPO DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR

Una vez orientado el diagnóstico hacia disfunción sistólica o diastólica, aspecto que, como se ha mencionado, es muy importante, ya que el pronóstico y el tratamiento difieren en cada una de ellas, se debe realizar el enfoque terapéutico adecuado (tabla 8), que será diferente según si la ICC tiene una FEVI disminuida (fig. 1)^{5,6} o normal⁷.

Disfunción sistólica

Disfunción asintomática

Los pacientes asintomáticos con disfunción sistólica y FEVI no superior al 35% deben ser tratados con un IECA, siempre y cuando no esté contraindicado su uso y con la dosis adecuada para prolongar la supervivencia. En el caso de una FEVI superior al 35% los IECA también han demostrado detener la progresión de la ICC¹².

Tabla 8. Enfoque terapéutico en la insuficiencia cardíaca

Fracción de eyección ventricular izquierda disminuida	Fracción de eyección ventricular izquierda normal
Tratar con dieta hiposódica, diuréticos e IECA Si persiste la ICC, añadir digoxina Si persiste la ICC, añadir DNI más hidralazina Si persiste la ICC, añadir un bloqueador beta	Tratar con dieta hiposódica, diuréticos e IECA Si persiste la ICC, añadir bloqueador beta, DNI más hidralazina o bloqueador de los canales del calcio
ICC: insuficiencia cardíaca crónica; DNI: dinitrato de isosorbida.	

ICC ligera, clase funcional II de la NYHA

Los fármacos de elección son los IECA, independientemente de la etiología, edad o sexo del paciente.

Se debe valorar la asociación de hidralazina con nitratos cuando estén contraindicados los IECA.

Si existen síntomas congestivos se pautará inicialmente un diurético tiazídico a la dosis mínima eficaz, siendo éste sustituido por un diurético de asa en caso de ineficacia. Los diuréticos nunca se utilizaran en monoterapia en tratamientos crónicos.

La digoxina es de elección en pacientes con fibrilación auricular rápida (frecuencia cardíaca superior a 100 lat/min) recomendándose de igual forma en pacientes en ritmo sinusal si no se controlan los síntomas con la asociación de IECA y diuréticos a dosis elevadas.

Se debe considerar la posibilidad de añadir carvedilol al tratamiento habitual al haberse demostrado en ensayos clínicos controlados la reducción de la mortalidad, de las hospitalizaciones y de la progresión de la enfermedad^{46,47}. Su empleo se recomienda en pacientes con ICC por disfunción miocárdica de origen desconocido o isquémico en clases funcionales II y III, con frecuencia cardíaca basal superior a 70 lat/min y presión arterial sistólica superior a 90 mmHg, siempre que sean pacientes estables y no haya sido necesario modificar la dosis de IECA y/o diurético en el último mes.

ICC moderada, clase funcional III de la NYHA

En general, es necesario recurrir a la combinación de IECA, digoxina y diurético de asa asociado a dosis bajas de espirolactona. Se debe asociar un bloqueador beta.

La asociación de hidralazina con nitratos es una alternativa a los IECA, pudiéndose administrar los nitratos solos en las formas muy graves para reforzar la acción de los IECA y de los diuréticos.

ICC grave, clase funcional IV de la NYHA

El tratamiento de estos pacientes requiere ingreso hospitalario.

Disfunción diastólica

La etiología de la ICC debe orientar hacia la elección del tratamiento.

Los pacientes deben ser tratados con una dieta hiposódica y diuréticos. En caso necesario pueden asociarse un IECA o BCC, dado que estos fármacos parecen mejorar la función diastólica. Si persiste el mal control de la ICC se debe añadir un bloqueador beta o dinitrato de isosorbida asociado a hidralazina.

La congestión pulmonar debe reducirse con dieta hiposódica, diuréticos y nitratos.

Se debe mantener el ritmo sinusal para aumentar el tiempo de llenado ventricular izquierdo.

Se recomienda reducir la frecuencia ventricular con un bloqueador beta para aumentar de igual forma el tiempo de llenado del ventrículo izquierdo.

Del mismo modo, se aconseja reducir la masa ventricular izquierda con el uso de un IECA y mejorar la relajación ventricular izquierda con un IECA, un bloqueador beta o BCC.

Insuficiencia cardíaca: Criterios de remisión	
A urgencias:	
Reagudización-descompensación	
Cardiopatía isquémica	
Angina inestable	
Infarto de miocardio	
A consulta de cardiología:	
Inicial: ecocardiograma	
Sospecha radiológica de HVI: ecocardiograma	
Aparición de arritmias: fibrilación auricular	
Cardiopatía isquémica (angina inestable)	

Figura 2. Criterios de remisión al nivel especializado en la insuficiencia cardíaca.

No está indicada la digoxina (excepto que coexistiese fibrilación auricular rápida) debido al deterioro que puede producir en la diástole.

CRITERIOS DE REMISIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

En determinadas circunstancias, el paciente debe ser remitido a los servicios de cardiología, medicina interna o urgencias. Las causas más frecuentes (fig. 2) para remitir desde la atención primaria al nivel especializado son las siguientes:

1. *Remisión a urgencias.* Suele ocurrir ante descompensaciones o reagudizaciones de la ICC y/o la aparición de cardiopatía isquémica del tipo de angina inestable o infarto agudo de miocardio.

2. *Remisión a la consulta de cardiología o medicina interna.* Dado que en atención primaria no se dispone aún de medios para practicar algunas de las pruebas complementarias esenciales en el estudio y valoración de la ICC, se debe remitir al paciente al nivel especializado inicialmente, para la realización de la ecocardiografía y llegar al diagnóstico definitivo de la ICC, y posteriormente, de no haberse realizado antes, si se sospecha hipertrofia ventricular izquierda por radiografía de tórax o ECG⁵⁴ y ante la aparición de arritmias (fibrilación auricular) o cardiopatía isquémica del tipo de angina estable.

CONCLUSIONES

El progresivo envejecimiento de la población hace que cada día se incremente progresivamente el número de pacientes con ICC atendidos en las consultas de atención primaria. Por otro lado, la ICC es la causa más frecuente de hospitalización y rehospitalización en personas mayores de 65 años¹¹.

La detección de los factores precipitantes o agravantes de la ICC, la prevención de sus principales factores de riesgo y una aproximación al diagnóstico inicial practicando una correcta anamnesis y exploración física y realizando unas mínimas exploraciones complementarias al alcance de cualquier médico, constituyen, ineludiblemente, la labor

fundamental que debe desempeñar el colectivo de atención primaria para optimar el tratamiento del paciente con ICC.

El paciente anciano, por sus peculiares características, es el más susceptible de presentar ICC. Sus limitaciones psicofísicas y su pluripatología reivindican un esfuerzo en la mejora de los conocimientos en atención primaria para detectar la ICC, tratarla adecuadamente, remitir al paciente al especialista cuando proceda y realizar su correcto seguimiento.

La atención integral del paciente, con conocimiento del individuo, en el contexto de la medicina familiar y comunitaria, hacen del profesional de atención primaria adecuadamente formado la persona idónea para el seguimiento de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lobos JM, Díaz S, Redondo R. Evaluación de la insuficiencia cardíaca desde la consulta de atención primaria. *FMC* 1997; 1: 10-23.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect 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: 1429-1435.
3. Díaz S, Lobos JM, Conthe P. Insuficiencia cardíaca. Actualización terapéutica. Seguimiento en la consulta de atención primaria. *FMC* 1997; 2: 75-89.
4. García M, López-Sendón JL, Navarro F, Alonso L. Manejo actual de la insuficiencia cardíaca. En: Sociedad Española de editor. Guías de actuación clínica en cardiología dirigidas a la atención primaria. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 1997; 17-25.
5. Rodríguez GC, Rodríguez L. Jueves cardiológicos SEMERGEN (Plan Nacional de Formación Continuada SEMERGEN-CARDIOLOGÍA). Madrid: Jarpyo Editores, 1997; 43-49.
6. Steering Committee and Membership of the Advisory Council to Improve Outcomes Nationwide in Heart Failure. Consensus recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 83A: 1-38.
7. Dracup K, Baker DW, Dunbar SB, Dacre RA, Brooks NH, Johnson JC et al. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Recomendaciones, educación y modificaciones del estilo de vida. *JAMA* (ed. esp.) 1995; 4: 368-374.
8. Opie LH. Fármacos en cardiología (4.ª ed.). México: Interamericana-McGraw-Hill, 1996; 33-369.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al, for the Randomised Aldactone Evaluation Study investigators. The effect of spironolactone on Morbidity and Mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
10. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-544.
11. Aronow WS. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en individuos mayores. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1252-1258.
12. 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: 1450-1456.
13. Cohn JN, Archivald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE et al. Effect of vasodilatador therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
14. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure (SOLVD I). *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection (SOLVD II). *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
17. Komajda M, Wimart MC, Thibout. ATLAS study, justification and objectives. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 45-50.
18. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong P, Cleland J, Horowitz J, Massie B et al. Comparative effects of low-dose versus high-dose lisinopril on survival and major events in chronic heart failure: the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS). *Eur Heart J* 1998; 19 (Supl): 142.
19. Cleland J, Armstrong P, Horowitz J, Massie B, Packer M, Poole-Wilson PA et al. Baseline clinical characteristics of patients recruited into the assessment of treatment with lisinopril and survival study. *Eur Heart J* 1999; 1: 73-79.
20. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 602-604.
21. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753.
22. Goldberg RJ. Assessing the population burden from heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159: 15-17.
23. Deedwania PC. Underutilization of evidence-based therapy in heart failure. An opportunity to deal a winning hand with ace up your sleeve. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2409.
24. Van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crijns HJ, Lie KI, Hampton JR. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J* 1999; 20: 666-672.
25. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al, on behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartán versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
26. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study-ELITE II. *J Card Fail* 1999; 5: 146-154.
27. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effect of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1999; 5: 155-160.
28. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G et al, for the CHARM-programme investigators. Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail* 1999; 5: 276-282.
29. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J et al, for the RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
30. Hamroff G, Blaufarb I, Mancini D, Katz SD, Bijou R, Jondeau G et al. Angiotensin II-receptor blockade further reduces afterload safety in patients maximally treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors for heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 533-536.
31. Spinale FG, De Gasparo M, Whitebread S, Hebban L, Clair MJ, Melton DM et al. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: effects on left ventricular performance and neurohormonal systems. *Circulation* 1997; 96: 2385-2396.
32. Packer M. Calcium channel blockers in chronic heart failure: the risks of "physiologically rational" therapy. *Circulation* 1990; 82: 2254-2257.
33. Navarro-López F, De Teresa E, López-Sendón JL, Castro-Beiras A. Guías del diagnóstico, clasificación, y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca y del shock cardiogénico. Informe del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (Supl 2): 1-54.
34. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimzoolah SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1954-1961.

35. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK. PRAISE Study. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
36. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H et al for the Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Effect of the Calcium Antagonist Felodipine as Supplementary Vasodilator Therapy in Patients With Chronic Heart Failure Treated With Enalapril (V-HeFT III). *Circulation* 1997; 96: 856-863.
37. Levine TB for the MACH-I Investigators. The design of the Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial (MACH-I, mibefradil). *Clin Cardiol* 1997; 20: 320-326.
38. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981-986.
39. Casas J, Diaz S, Lobos JM, Lozano L, Mena A, Redondo M et al. Abordaje terapéutico de la insuficiencia cardíaca. En: Casas J, Diaz S, Lobos JM, Lozano L, Mena A, Redondo M et al, editores. Recomendaciones semFYC. Insuficiencia cardíaca. Barcelona: EDIDE editores, 1997; 83-110.
40. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
41. Packer M, Medina N, Yushak M. Hemodynamic and clinical limitations of long term inotropic therapy with amrinone in patients with severe heart failure. *Circulation* 1984; 70: 1038-1047.
42. Packer M, Carver JR, Rodenheffer RJ. Effect oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
43. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorrel BH, Bourge RC, Jas-ki BE et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-1816.
44. Hampton JR, Van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P et al, for the Second Prospective Randomised study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
45. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
46. Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blockers therapy on mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 560-565.
47. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
48. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler M, Gilbert E et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
49. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
50. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherate M, Arab Y, Boissel JP. Clinical effects of betaadrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
51. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction \geq 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997; 80: 207-209.
52. Abraham WT, Tsevetkova T, Lowes BD, Ferguson DA, Gilbert EM, Bristow MR. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure [resumen]. *Circulation* 1998; 98 (Supl 1): 378-379.
53. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6,500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
54. Rodríguez L, Navarro A, Sánchez J. Utilidad del electrocardiograma en el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial esencial. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 395-399.