

Nuevos horizontes en el tratamiento del fallo cardíaco

New horizons in the treatment of the cardiac failure

Dr. Alfredo Arredondo Bruce ^I; Dra. Jacqueline Amores Carrate ^{II}

^I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Clínico Docente "Amalia Simoni". Camagüey. Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Instructora.

RESUMEN

Varias investigaciones clínicas generan nuevos conocimientos acerca del tratamiento medicamentoso de la insuficiencia cardíaca. La Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca (Heart Failure Society of América) y el Colegio Americano de cardiólogos – Sociedad Americana del Corazón (American College of Cardiology-American Heart Association) crearon las guías del 2005 y el 2006 respectivamente. Recientemente se han revisado varias investigaciones en base a la evidencia actual y resumida de los cambios propuestos por estas instituciones, basado en estos estudios las nuevas guías incluyen recomendaciones más amplias y fuertes como la terapia con betabloqueadores y recomendaciones para el uso de los bloqueadores del receptor de la angiotensina II. Los antagonistas de la aldosterona espirinolactona y eplerenone, se incluyen también. Los farmacéuticos deben tener un nivel básico de conocimientos sobre las nuevas guías de insuficiencia cardíaca para desarrollar nuevas estrategias en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

DeCS: Insuficiencia cardíaca/terapia

ABSTRACT

Several clinical investigations generate new knowledges about the medicinal treatment of cardiac insufficiency. Heart Failure Society of America and the American College of Cardiologists- American Heart Association created the guides of the 2005 and the 2006 respectively. Recently have checked several investigations on the basis of current evidence and summarized the changes proposed by these institutions, based on these studies the new guides include more ample and strong recommendations like the beta-blockers therapy and recommendations for the use of the angiotensin II receptor blocker. Aldosterona's antagonists spironolactone and eplerenone, are also include. The pharmacists must have a basic level of knowledge on the new guides of cardiac insufficiency to develop new strategies in the heart failure treatment.

DeCS: Heart failure/therapy

INTRODUCCIÓN

El fallo cardíaco es un complejo síndrome patofisiológico reconocido por mucho tiempo como una causa significativa de morbilidad y mortalidad en la tercera edad. La incidencia y prevalencia se elevan, primero al incrementarse la población envejecida, la prolongación de la supervivencia después del IMA (por mejores terapias) y la mejoría de las técnicas diagnósticas que incrementan la detección de la cardiopatía isquémica. Paralelamente a estas consideraciones epidemiológicas está la progresión del manejo farmacológico, esto se demuestra por la introducción de nuevas drogas y nuevos usos de viejas clases de drogas.¹⁻⁴

Estos cambios en el manejo de la insuficiencia cardíaca se basan en criterios basados en la evidencia que han descrito las acciones de agentes farmacológicos y las recomendaciones para su uso. Las recomendaciones de la Sociedad Americana de la Insuficiencia Cardíaca, la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología – Sociedad Americana del Corazón, publican guías similares para fortalecer las nuevas recomendaciones basados en estudios clínicos. Hace pocos años algunos estudios a gran escala, bien diseñados demuestran diferentes conocimientos de acuerdo al uso de nuevas variantes de tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Se realizó una breve revisión de estos estudios y su impacto en las nuevas recomendaciones terapéuticas, particularmente con respecto a los betabloqueadores.^{3, 5, 6}

Fisiopatología

Durante muchos años han existido diferentes paradigmas que gobiernan los conocimientos sobre la fisiopatología de la I.C.C y ayudan a guiar la terapéutica. El modelo cardiorenal fue uno de los primeros paradigmas, lo que explica que el fallo cardíaco resultaba primariamente del aumento del volumen líquido debido a la retención de sodio y agua, esto se explicó por una disfunción combinada del corazón y el riñón en el balance de líquidos, consecuentemente los digitálicos se usaron para incrementar la contractilidad y los diuréticos para manejar el edema.⁴

En los finales de los 70 y comienzos de los 80 los investigadores descubren el sistema circulatorio periférico y su importancia en el mantenimiento de la hemostasis en presencia de una disfunción cardíaca. El modelo cardiocirculatorio explica la falla cardíaca por una eyección (out put) anormal, secundaria a una inadecuada contractilidad miocárdica y una vasoconstricción sistémica. Inicialmente se utilizaron los agentes inotropos y luego se focalizaron los trabajos en los vasodilatadores para mejorar los problemas asociados con la vasoconstricción periférica. La primera enzima convertidora de la angiotensina (IECA) se utilizó para lograr un balance venoso/arterial en la vasodilatación y se convierte en un tratamiento efectivo después de conocer los beneficios de esta droga como vasodilatador del lecho vascular, ésto llevó a la introducción de un nuevo paradigma, el modelo neurohormonal.^{5, 6}

El modelo neurohormonal se reconoce como el evento inicial, es una hipertensión de larga evolución o un infarto del miocardio, resulta una disminución del out put cardíaco, de esa forma comienza la insuficiencia cardíaca, se activan varias hormonas donde el sistema renina – angiotensina – aldosterona juega un rol fundamental. Las neurohormonas implicadas en la fisiopatología de la I.C.C incluyen angiotensina II, norepinefrina, aldosterona, péptidos natriuréticos y endolelina. Los resultados de varios estudios clínicos acumulan una larga experiencia en el uso de nuevos agentes farmacológicos como son los IECA y los betabloqueadores, que demuestran fehacientemente su poder de bloquear estas hormonas, disminuyen significativamente los síntomas de fallo cardíaco y aumentan la sobrevida. Los beneficios obtenidos por las drogas utilizadas en la actualidad en la terapéutica de la ICC se deben fundamentalmente a la disminución de la respuesta neurohormonal.⁴⁻⁶

Guías prácticas

Como se mencionó previamente, la Sociedad Americana del Corazón, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca publican sus guías para el manejo de la ICC, las mismas son muy similares entre sí por lo

que se elimina la necesidad de cualquier discusión o diferencia al respecto, sin embargo un punto fundamental de discrepancia entre ellas es el sistema de clasificación por estadios sobre el desarrollo de la enfermedad, donde la Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca y la Sociedad Europea de Cardiología usan la familiar clasificación de la NYHA que la divide en clases (I–IV), esto se basa fundamentalmente en la disnea como signo o síntoma, la Sociedad Americana del corazón identificó cuatro estadios separados de la insuficiencia cardíaca y los dividió de la siguiente forma: ³⁻⁶

Estadio A	Alto riesgo de insuficiencia cardíaca, sin daño estructural o síntomas de ICC.
Estadio B	Daño estructural sin sintomatología.
Estadio C	Daño estructural con sintomatología.
Estadio D	Falla cardíaca refractaria al tratamiento habitual, que necesita intervención especial.

En una rápida comparación entre los dos sistemas de clasificación, el grupo A está conformado por los pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar falla cardíaca, con hipertensión de larga evolución, enfermedad coronaria y diabetes mellitus, los cuales necesitan un tratamiento agresivo. El estadio B, aunque asintomáticos tienen un daño estructural, es similar a la clase I del NYHA, en ambos hay una fuerte recomendación para el uso de IECAs y beta bloqueadores, el estadio C es equivalente a las clases II y III donde además se debe añadir un diurético para el manejo del exceso de volumen de éstos, el estadio D está relacionado con la clase IV del NYHA, donde se incluyen los pacientes que necesitan intervención especial como son los dispositivos intracardíacos, el trasplante cardíaco, las drogas inotrópicas y los hospicios para la terapia paliativa.

Agentes farmacológicos

Las drogas utilizadas usualmente en el tratamiento del fallo cardíaco, como los IECAs, los bloqueadores del receptor (ARBs), la digoxina y los antagonistas de la aldosterona, se discuten considerablemente en la literatura médica. En nuestra investigación enfatizaremos en el uso de los betabloqueadores.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los IECAs se reconocen como la piedra angular en el tratamiento de la I.C.C, se recomienda en pacientes sintomáticos o no, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40 %. Las investigaciones clínicas muestran su beneficio en todo tipo de insuficiencia cardíaca y reduce la mortalidad. Estos agentes se mantienen como la primera droga de elección para bloquear el sistema renina- angiotensina- aldosterona en pacientes con disfunción sistólica, se recomienda su uso en cualquier forma de fallo cardíaco, aún en pacientes asintomáticos o con disfunción sistólica que presenten anormalidades estructurales o remodelación cardíaca, particularmente si han sufrido un infarto del miocardio, lo que puede beneficiar además a los pacientes con hipertensión arterial y anormalidades estructurales sin síntomas de fallo cardíaco.⁷⁻⁹

Adicionalmente los clínicos recomiendan analizar detenidamente a los pacientes con intolerancias potenciales a los IECAs como las cifras elevadas de creatinina, hipotensión arterial o tos y se recomienda monitorear de cerca las cifras de creatinina mayores de 2.0 mg/dl, en ausencia de congestión disminuir las dosis de diuréticos para ayudar a disminuir estas cifras antes de atribuirlos a los IECAs, de la misma forma la hipotensión debe revisarse muy de cerca por la posibilidad de que sea inducida por otras causas antes de suspender los IECAs. La tos es una reacción muy común de la insuficiencia cardíaca, relacionada con la retención de líquidos, enfermedades pulmonares concomitantes, o infecciones respiratorias y está muy frecuentemente es relacionada con el uso de estas drogas, se debe determinar exactamente la causa de la tos antes de suspender el uso de este tipo de medicamento, no obstante aunque estas reacciones adversas son consideradas contraindicaciones relativas, debe hacerse una evaluación de las ventajas y desventajas del tratamiento antes de suspender la terapia con IECAs.

Bloqueadores del receptor de la angiotensina II

Los BRAs (bloqueadores del receptor de la angiotensina) fueron incluidos en las guías anteriores para los pacientes que fueran intolerantes a los IECAs. Se denomina intolerancia a los IECAs a la tos intratable asociada al uso de los mismos o al angioedema estrictamente relacionado con su uso, para los pacientes con intolerancia a los IECAs y que tampoco toleran los BRAs actualmente se sugiere el uso de hidralazina combinada con el dinitrato de isosorbide.^{3, 5,6}

Investigaciones recientes reportan resultados muy prometedores para el uso de BRAs, como terapia alternativa o adicionándolos a los IECAs. Basado en los resultados de estas investigaciones los BRAs parecen beneficiar la supervivencia de los pacientes con fallo cardíaco que son intolerantes a los IECAs, al ser estos no inferiores a los IECAs después del IMA. Las guías actuales recomiendan los BRAs

candesartan y valsartan en pacientes intolerantes a los IECAs con síntomas de insuficiencia cardíaca y disminuida la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), basado en los resultados del Val-Heft (Valsartan Heart Failure Trial) y el Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM)-alternative trial.¹⁰⁻¹⁴

En pacientes que presenten angioedema, los BRAs deben tenerse en consideración debido a su baja frecuencia de angioedema, adicionalmente pueden ser considerados en la terapia inicial de pacientes asintomáticos después de un IMA, con fracción de eyección disminuida y anormalidades estructurales o remodelación del ventrículo izquierdo.

La adición de BRAs a los IECAs es apoyada por las guías actuales en pacientes con síntomas de fallo cardíaco progresivo por una disfunción sistólica a pesar de tomar dosis óptimas de IECAs y betabloqueadores (nivel de evidencia A), esto incrementa la supresión de la angiotensina II y el nivel del receptor de la angiotensina I. También se recomienda (nivel de evidencia C) comenzar con la combinación de BRAs y IECAs en pacientes intolerantes a los betabloqueadores quienes presentan evidencia de fallo cardíaco progresivo, definido por un ingreso reciente por fallo cardíaco y/o disminución de la fracción de eyección, sin embargo la adición de BRAs no es recomendable junto a los IECAs y betabloqueadores en pacientes con IMA reciente y disfunción ventricular izquierda.¹⁴

Antagonistas de la aldosterona

La activación del sistema renina - angiotensina- aldosterona en el eje neurohormonal incrementa los niveles de aldosterona, lo cual tiene tres efectos principales: la retención de agua y sodio con el edema subsiguiente, la excreción de potasio y magnesio con el aumento del riesgo de arritmias y la remodelación del ventrículo izquierdo con la fibrosis intersticial del músculo cardíaco. Al bloquear las acciones de la aldosterona pueden revertirse estos efectos negativos, las guías actuales recomiendan el uso de espironolactona 25 mg/día o en días alternos en pacientes con fallo cardíaco severo (NYHA clase IV).^{5, 6,14}

En pacientes después del IMA con síntomas de insuficiencia cardíaca o FEVI menor de un 40 % son también una indicación precisa estas drogas. El eplerenone, está aprobado por la United States Food and Drug Administration para su uso. Los pacientes deben ser muy bien seleccionados no solamente por la clasificación del NYHA sino también por su función renal y las concentraciones de potasio en plasma, cuando este monitoreo no es posible deben valorarse los riesgos y beneficios de este medicamento. Los antagonistas de la aldosterona no son recomendados cuando los niveles de creatinina son mayores de 2,5 mg/dl

(aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), una concentración de potasio en suero mayor de 5.0 mEq/L, o en presencia de diuréticos retenedores de potasio.^{3,5,6}

En 1999 el Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) demostró una dramática reducción en la mortalidad general (~30 %) con el uso de espirinolactona 25 mg/día en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a severa (NYHA clase III-IV). Esta reducción no fue limitada al fallo cardíaco progresivo, sino que también incluyó la muerte súbita. Basado en los resultados del RALES, las guías actuales recomiendan el uso de bajas dosis de espirinolactona 25 mg/día en pacientes con insuficiencia cardíaca severa además de la terapia estándar.¹⁵

En el 2003 el Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) reportó los resultados de la eplerenona, un nuevo antagonista selectivo de la aldosterona, la población estudiada difería del RALES, al incluir esta pacientes que habían experimentado IMA anteriormente. Los pacientes tratados con eplerenona presentaron una disminución del 15 % en la reducción de la mortalidad total, estos datos justifican el uso de los antagonistas de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA clase III – IV, o en pacientes con un fallo menos severo pero que hayan experimentado previamente un infarto del miocardio.¹⁶

Betabloqueadores

Las guías actuales profundizan mucho acerca del uso de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca, ya que el mismo ha sido reconocido como uno de los más importantes avances en la década pasada, específicamente estas guías recomiendan la administración rutinaria de beta bloqueadores en pacientes con insuficiencia cardíaca severa o fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40 %.^{1, 3, 5,6}

La disminución de la mortalidad (incluyendo la muerte súbita) y la morbilidad observada en pacientes tomadores de betabloqueadores, en adición a la experimentada en los IECAs, es el evento más dramático en la supervivencia de la insuficiencia cardíaca. Al tiempo de la publicación de las guías, los betabloqueadores justamente comienzan el aumento en la frecuencia de su uso como resultado de una necesidad clínica, finalmente las guías actuales recomiendan su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA, o con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40%.^{17,20}

Actualmente, la evidencia acumulada sobre el uso de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca grado IV, aún es insuficiente para hacer conclusiones o recomendaciones finales, pero los análisis de las investigaciones en desarrollo

reforzaran las recomendaciones acerca de los betabloqueadores, incluye su administración rutinaria en pacientes con síntomas ligeros a severos, así como en pacientes asintomáticos con FEVI, menor de un 40 %. Adicionalmente estas guías actualizadas recomiendan rutinariamente su administración junto a los IECAs en todos los pacientes con infarto miocárdico reciente, asintomáticos y/o sin reducción de la FEVI. Los betabloqueadores son también recomendados en pacientes asintomáticos sin historia previa de de IMA, pero que muestren una reducción de la FEVI, anormalidades estructurales o remodelación cardíaca. Los betabloqueadores que demuestran eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con fallo cardíaco incluyen el bisoprolol, succinato de metoprolol de acción retardada, y el carvedilol.¹⁷⁻¹⁹

Concerniente a la tolerabilidad, se usan los betabloqueadores en muchos pacientes, primero con una gran complejidad al inicio midiendo las dosis, por el riesgo de una exacerbación de la insuficiencia cardíaca, con la pérdida de los beneficios esperados, lo que no se confirma en grandes investigaciones clínicas. Medidas específicas como la suspensión al aparecer efectos adversos, llegar a la dosis ideal, y obtención de los resultados esperados, demuestran la gran tolerabilidad de esta droga aún en pacientes con una enfermedad avanzada.^{19, 20}

Otro grupo de pacientes crean dudas en relación al límite de la dosis de los betabloqueadores en pacientes con fallo cardíaco, con diabetes, EPOC, asma, enfermedad vascular periférica, o frecuencia cardíaca por debajo de 55 lpm o tensión sistólica de menos de 80 mm de Hg, grupo en el cual se consideraba que estaban contraindicados los betabloqueadores, una estrategia farmacoterapéutica que conlleva un inicio cauteloso, dosificación cuidadosa, monitoraje estricto de las dosis, pueden evitar las exclusiones que apartan a los pacientes de los beneficios de estas drogas, la reducción en la morbimortalidad no debe ser olvidada en estos pacientes, claramente están demostrados sus beneficios contra los riesgos.^{18,19}

A comienzo del tratamiento, se recomiendan las tradicionales bajas dosis y su lento incremento, para prevenir el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y minimizar los efectos adversos, en el pasado el tratamiento con betabloqueadores se comenzaba una vez que el paciente estaba de alta y se mantenía clínicamente estable por 4 – 6 semanas, con el aumento de la experiencia y el nivel de estabilidad obtenido. La recomendación actual es que el tratamiento comience con las dosis apropiadas cuando el enfermo esté aún en el hospital, debe mantenerse euvolémico y clínicamente estable, se hace énfasis en obtener las dosis ideales establecidas en las investigaciones clínicas realizadas, sin embargo hay pacientes

que no podrán obtener estas dosis, por lo que se recomienda llevar a uno a su máxima dosis tolerable.²⁰

Los IECAs se reconocen como piedra angular en el tratamiento de la ICC desde hace años y como resultado, generalmente se comienza el tratamiento con estas drogas. Debido a la evidencia aportada por los betabloqueadores, se profundiza en los conocimientos sobre ellos, y se le da una prioridad tan alta como a los EICAs, la disyuntiva de comenzar el tratamiento con los betabloqueadores antes de los IECAs o viceversa ha surgido en los médicos que tratan a pacientes no complicados, debido a las dificultades en la dosificación al comienzo del tratamiento con estas drogas, es pues recomendable comenzar con ellas primero y se estabiliza al paciente sin un exceso de volumen. Igualmente los betabloqueadores deben ajustar su dosificación, aunque los IECAs obtengan su dosis óptima.

Ocasionalmente, los pacientes podrán sentir una exacerbación de los síntomas de la insuficiencia cardíaca, a pesar de un tratamiento adecuado, por lo que se recomienda no suspender los betabloqueadores, se valora primero el ajuste de los IECAs o los diuréticos con una reducción temporal de los betabloqueadores solo si fuera necesario. Si el paciente presenta hipotensión se deben reducir las dosis de agentes vasodilatadores, igualmente la reducción de los medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca deben valorarse antes de suspender los betabloqueantes.

CONCLUSIONES

Las evidencias recientes en los estudios clínicos, contribuyen significativamente a nuestros conocimientos sobre las estrategias del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la emergencia de nuevos datos es de vital importancia para la actualización de las guías de tratamiento y las buenas prácticas clínicas, éstas modifican viejos paradigmas y percepciones e imponen otros.

En la década pasada el role de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca tiene grandes progresos, hasta que en la actualidad se reconoce su impacto en la disminución de la mortalidad y las hospitalizaciones. Conceptos anteriores limitaban su uso en algunos grupos de pacientes que podrían mejorar con su uso, las recientes evidencias han roto esas barreras, se les administra a los pacientes necesitados de este medicamento con resultados muy favorables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heart Failure Society of America. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999; 5: 357-82.
2. American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104:2996-3007.
3. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26:1115-40.
4. The Task Force of the working group on heart failure of the European society of cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:736-53.
5. American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Available from <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>. Accessed August 26, 2005.
6. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, et al. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006; 12:10-38.
7. 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; 316:1429-35.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.

10. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362:759-66.
11. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al, for the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110:2618-26.
12. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-75.
13. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772-6.
14. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet* 2003; 362:767-71.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study (RALES). *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
16. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21.
17. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-8.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II Group. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
19. The Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-7

20. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M, for the IMPACT-HF Investigators and Coordinators. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the initiation management predischarge: process for assessment of carvedilol therapy in heart failure (IMPACT-HF) trial. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1534-41.

Recibido: 25 de septiembre de 2007.

Aceptado: 24 de septiembre de 2008.

Dr. Alfredo Arredondo Bruce. San Martín no. 812.Reparto Boves.

alfredoab@finlay.cmw.sld.cu