

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

Dr. José E. Negrín Expósito,¹ Dra. Lillian Cordiés Jackson,² Dr. Nelson Roselló Silva,³ Dra. Julieta Sánchez Ruiz⁴ y Dr. José A. Negrín Villavicencio⁵

RESUMEN

Se hizo una revisión acerca de la insuficiencia cardíaca, síndrome cuya prevalencia es mayor cada día; sus causas fundamentales siguen siendo la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial; el predominio sistólico o diastólico de la disfunción puede tener implicaciones terapéuticas. Se ha comprobado que el ecocardiograma ha logrado la detección precoz de la disfunción, con lo cual se ha podido prevenir mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina el paso a fases más avanzadas de la enfermedad y que la aprobación del uso de betabloqueadores en estos pacientes constituye una verdadera revolución en el campo de la terapia cardiovascular. Viejos fármacos como la digoxina, la espironolactona y la amiodarona han recuperado sus lugares en el tratamiento de individuos seleccionados. Los anticálcicos demuestran no ser beneficiosos y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se muestran promisorios. Se hizo una actualización del tratamiento en relación con la medicina basada en la evidencia.

DeCS: INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA/diagnóstico; INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA/etiología; INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA/terapia; ECOCARDIOGRAFIA; INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA; BETAANTAGONISTAS ADRENERGICOS; MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS.

A pesar de conocerse la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) desde hace más de 2 000 años, su prevalencia sigue aumentando y la mortalidad por su causa poco ha cambiado,^{1,2} en contraste con otras frecuentes enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica (CI) y la hipertensión arterial (HTA), de aparente surgimiento o

reconocimiento más reciente, en las cuales sí se ha logrado disminuir la mortalidad.^{3,4} Sin embargo, en los últimos 20 años se ha avanzado aceleradamente en el conocimiento fisiopatológico, diagnóstico y sobre todo, terapéutico, de este complejo síndrome que a continuación trataremos de exponer de forma resumida y actualizada.

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna.

² Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar.

³ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Instructor.

⁴ Especialista de I Grado en Medicina Interna.

⁵ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

CONCEPTO, DEFINICIONES, TERMINOLOGÍA

La ICC se interpreta actualmente como un síndrome que implica disfunción cardíaca que produce mala perfusión de órganos periféricos en relación con su demanda metabólica, como consecuencia de procesos que afectan, de forma primaria o secundaria, la capacidad del corazón para llenarse o vaciarse adecuadamente.

No obstante, no es fácil encontrar una definición simple puesto que no existe un punto de corte a partir del cual un determinado volumen, diámetro, presión o índice se pueda decir que es normal o que corresponde a insuficiencia. La Sociedad de Cardiología Europea, en reunión consenso, dictó los siguientes criterios, de los cuales se requieren el 1 y 2 para el diagnóstico:⁵

1. Síntomas y signos de sobrecarga de volumen en reposo o ejercicio (disnea, edemas) o pobre perfusión (fatiga).
2. Objetividad de la disfunción cardíaca.
3. Respuesta favorable al tratamiento (generalmente).

Se han empleado múltiples términos que se refieren a uno u otro aspecto específico del síndrome y que pueden sugerir diagnósticos o tratamientos específicos.

TERMINOLOGÍA DE DIFERENTES FORMAS DE IC

Aguda*	Crónica
Sistólica	Diastólica
De izquierda	De derecha
De gasto alto	De gasto bajo
Congestiva, manifiesta, tratada	

* De poco uso. Se prefieren los términos de edema agudo del pulmón cardiogénico, *shock* cardiogénico, fallo de bomba.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la ICC se ha incrementado en los últimos años como consecuencia del envejecimiento de la población, pero también como resultado de un mayor número de sobrevivientes de infarto miocárdico agudo.⁶ Se calcula una prevalencia entre 0,3 y 2,0 % de la población general (según la metodología diagnóstica de los distintos estudios), y aumenta indudablemente con la edad,⁷ puede llegar al 10 % en aquellos sujetos mayores de 75 años de edad. La incidencia, igualmente, es mayor en ancianos y en hombres; en el estudio Framingham fue de 3 casos/año/1 000 hombres de 50-59 años, y 27 casos/año/1 000 hombres de 80-89 años.⁸ La morbilidad es significativa, es la principal causa de ingresos en mayores de 65 años⁹ y motiva el 1 % de los gastos en salud en los países de Europa y EE.UU. (alrededor de 20 billones de dólares), principalmente, entre el 50 y el 70 %, en las hospitalizaciones frecuentes que sufre este tipo de paciente.¹⁰ La calidad de vida es peor que la de otros pacientes con enfermedades crónicas como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la cardiopatía isquémica (CI).

La supervivencia de la ICC es desalentadora, resulta 6-7 veces menor que en la población general, sobre todo si la causa es CI. El 50 % de los pacientes fallece antes de los 4 años de diagnosticada y si es severa, la mitad muere en el primer año,⁸ de ahí que le hayan llamado "cáncer del corazón". La mitad de las muertes son súbitas y el resto suele ser por fallo de bomba progresivo.

ETIOLOGÍA

En los países desarrollados, las causas más frecuentes son la CI y la HTA.^{11,12} La

HTA origina hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) que causa disfunción diastólica o sistólica, precedida o no por infarto miocárdico agudo (IMA).¹³ La disfunción diastólica, además de prevalecer en pacientes ancianos, tiene otras enfermedades que la pueden determinar.

CAUSAS DE ICC SISTÓLICA

- Isquemia miocárdica.
- Hipertensión arterial (tardía).
- Diabetes mellitus.
- Tóxicos (incluidos el alcohol).
- Infecciosas (endocarditis).
- Lesiones valvulares del corazón.
- Miocardopatía dilatada.
- Arritmias cardíacas (bradicardia o taquiarritmias).
- Idiopática.

CAUSAS DE ICC DIASTÓLICA

- Hipertensión arterial (precoz).
- Estenosis aórtica.
- Miocardopatía hipertrófica.
- Enfermedades miocárdicas restrictivas.
- Enfermedades pericárdicas restrictivas.
- Isquemia miocárdica.

La mayoría de los pacientes suele tener una afección mixta, tanto de tipo contráctil (sistólica) como de llenado (diastólica). Un grupo aparte serían aquellos con gasto cardíaco elevado que es insuficiente por las demandas periféricas elevadas, como en los casos de anemia, tirotoxicosis, fístula arteriovenosa, sepsis, enfermedad de Paget y beriberi.

FISIOPATOLOGÍA

Desde un punto de vista simple, la ICC puede ser valorada como un proceso en el

cual un daño miocárdico inicial causa pérdida de miocitos, ya sea por sobrecarga de trabajo, como en la HTA o valvulopatías, o por pérdida de fibras miocárdicas segmentarias, como en el IMA, o difusas como en las miocardiopatías. Esto provocaría una sobrecarga de trabajo secundaria al resto de las fibras, lo que desencadenaría en la célula aumento en la expresión de genes fetales. Estos son los encargados de codificar la síntesis de proteínas, por ejemplo péptidos natriuréticos y proteínas contráctiles dispuestos o ensamblados en serie, esto da lugar a cambios fenotípicos como incremento en el grosor y/o la longitud del miocito, lo cual origina hipertrofia y dilatación ventricular. Este proceso es conocido como remodelado ventricular que al inicio, es útil al tratar de realizar un trabajo en la parte óptima de la curva de Frank-Starling.

Esta sobrecarga de trabajo provocaría mayor pérdida de miocitos en un período más o menos prolongado (según la causa o la severidad del daño) durante el cual, el individuo que se encuentra asintomático, en realidad tiene elementos de disfunción ventricular, esto puede durar años y ser desencadenado o no por factores agravantes (que serán examinados posteriormente) tiene períodos de agravamiento dados por retención de líquidos (edemas) y bajo gasto cardíaco (disnea, fatiga); esto puede resolverse, pero el paciente se ajusta a un nivel más bajo de trabajo ventricular.

Un elemento clave lo constituye la disminución del llenado de la circulación arterial,¹⁴ ya sea por bajo gasto o por vasodilatación periférica, que provoca la activación de mecanismos neurohumorales como el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el aumento de liberación no osmótica de arginina-

vasopresina, todos los cuales influyen en la retención de Na^+ y H_2O , vasoconstricción con aumento de la poscarga y subsiguiente daño miocárdico que crea una sobrecarga extra de trabajo de los miocitos restantes y esto, a su vez, caída adicional del gasto cardíaco, activación neurohumoral y así, el paciente entra en un círculo vicioso que provoca la alta morbilidad y mortalidad de esta enfermedad a menos que se trate de controlar el daño inicial y/o se bloqueen los mecanismos mal-adaptativos ya mencionados: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), β -bloqueadores, antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA-II) e inhibidores de aldosterona.

Profundizando en estos mecanismos, es vital recalcar que el determinante principal de la excreción de sodio y agua es la integridad de la circulación arterial (dada por gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica).¹⁵ Existen mecanorreceptores a nivel de VI, seno carotídeo, arco aórtico y arteriolas renales aferentes que reconocen el sub-llenado arterial y provocan un aumento en el flujo de salida simpático del SNS, activación del SRAA y liberación de arginina-vasopresina, que examinaremos a continuación. El sistema nervioso simpático (SNS) activado provoca una serie de alteraciones que, a corto plazo, son beneficiosas, pero a largo plazo son deletéreas.¹⁶

MANIFESTACIONES DEL SNS ACTIVADO

- √ Aumento de la contractilidad (inotropismo).
- √ Aumento de la poscarga (vasoconstricción arterial).
- √ Aumento de la precarga (venoconstricción).
- √ Hipertrofia de los miocitos.
Toxicidad celular (a través de la norepinefrina).

- √ Contribuye a la retención de Na^+ y H_2O por vasoconstricción renal y por efectos directos en el túbulo contorneado proximal
- √ Activación del SRAA.

El SRAA, a su vez, aumenta la retención de Na^+ y H_2O . La angiotensina II (AT-II) favorece el transporte de sodio en el túbulo proximal, incrementa la poscarga y tiene efectos mitogénicos. Todos contribuyen al remodelado ventricular. La aldosterona puede alcanzar 20 veces su nivel normal en estos pacientes¹⁷ por la producción suprarrenal aumentada o depuración hepática disminuida; causa retención de agua y sodio, proliferación de fibroblastos con remodelado de aurículas, ventrículos, grandes vasos y fibrosis perivascular.¹⁸

La liberación de arginina-vasopresina se efectúa por activación de barorreceptores arteriales que sobrepasan la supresión esperada de su liberación, producto del aumento de las presiones auriculares; retiene agua por activación de receptores de vasopresina a nivel del tubo colector (receptores V2) y puede contribuir a la disfunción cardíaca al estimular los receptores de vasopresina en la célula muscular lisa vascular (receptores V1).¹⁴

Por último, existen sustancias que pretenden contrarrestar los efectos deletéreos de estos sistemas activados entre los que sobresalen los péptidos natriuréticos (A, B y C) sintetizados por aumento de las presiones a nivel auricular (A), o ventricular (B), y que provocan diuresis, vasodilatación sin activación de SNS o SRAA y aumento del gasto cardíaco.^{19,20}

Como en otros estados patológicos cardiovasculares, existe disfunción endotelial en la ICC y las sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina y PgE) tienen superadas sus acciones por vasoconstrictores y cardiodepresores (como

la endotelina y el factor de necrosis tumoral, respectivamente).²¹ Entre los factores que contribuyen al daño y la disfunción de la célula endotelial están la aldosterona, la adrenalina y la angiotensina II.

En pacientes con disfunción diastólica, un síndrome caracterizado por llenado anormal del ventrículo izquierdo, en presencia de función sistólica conservada ($FE \geq 45\%$), existen distintas causas o condiciones favorecedoras que actúan en alguna o algunas de las 4 fases de la diástole:

1. Relajación isovolumétrica (isquemia, HVI).
2. Llenado ventricular rápido (isquemia, fibrosis, infiltración o cicatrización subendocárdica, enfermedad pericárdica, obstrucción válvula mitral).
3. Diastasis (enfermedad mitral, de venas pulmonares, enfermedad miocárdica o pericárdica restrictiva).
4. Sístole auricular (aurícula izquierda débil, dilatada, venas pulmonares distendidas).²²

DIAGNÓSTICO

A diferencia de otras enfermedades crónicas donde se deben reunir o cumplir criterios establecidos por comisiones o comités especializados, como por ejemplo, las cifras de tensión arterial en la HTA o las de glucemia en la diabetes mellitus (DM), en el caso del síndrome de ICC, el diagnóstico se basa en la presencia de un grupo de síntomas o signos en el contexto de una disfunción cardíaca objetiva y que, generalmente, mejoran con un tratamiento dirigido al efecto,⁵ por tanto, resulta esencial confeccionar una historia clínica y practicar investigaciones que evalúen la disfunción cardíaca y las posibles causas o condiciones que la desencadenan.

INTERROGATORIO

a) *Antecedentes*: Se deben recoger los antecedentes o factores de riesgo como cardiopatía isquémica, HTA, DM, enfermedades virales, consumo de alcohol, antecedentes de soplo y/o de enfermedades del tiroides, renales, o sistémicas.

b) *Síntomas*: suelen ser de 2 tipos:

- *Por bajo gasto*: hipotensión, confusión mental, fatiga, caquexia.
- *Por congestión de volumen*: al inicio, disnea a esfuerzos mayores, hasta llegar a ser en reposo, base de la muy útil clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) en 4 grados; ortopnea, disnea paroxística nocturna y el edema (que notan los pacientes en los tobillos), nicturia, tos, trastornos digestivos (náuseas, llenura, por congestión intestinal) o dolor en hipocondrio derecho (por congestión hepática).

EXÁMEN FÍSICO

Se puede apreciar un paciente con ortopnea, pálido, frío, sudoroso, caquético. El examen del cuello revelará ingurgitación yugular con pulso venoso yugular exagerado por insuficiencia tricuspídea e, incluso, por hipertrofia e insuficiencia ventricular izquierda por su trasmisión a través del tabique interventricular. El pulso carotídeo puede ser de escasa amplitud en caso de enfermedad avanzada, al igual que el pulso periférico. El examen del área cardíaca puede mostrar un latido de la punta desplazado y palpase galopes. Los ruidos pueden estar apagados y existir un S3 audible, en caso de mala función sistólica o un S4, en casos con mala adaptabilidad ventricular asociada.²³ Pueden oírse soplos

por valvulopatías que sean la causa de la enfermedad, o consecuencia, por dilatación de los anillos valvulares. La tensión arterial suele estar normal o baja, pero puede estar elevada en pacientes con hipertensión no controlada o agudamente enfermos. La exploración abdominal puede descubrir hepatomegalia dolorosa, ascitis y evidenciar un reflujo hepatoyugular. El edema de miembros inferiores con frecuencia es demostrable en otras áreas declives, según la posición del paciente en el lecho.

EVALUACIÓN COMPLEMENTARIA

Existen pruebas necesarias para confirmar o descartar la disfunción cardíaca, entre las que se encuentran:

- √ Recuento hemático global: descarta anemia o policitemia secundaria.
- √ Bioquímica y análisis de orina: enfermedad renal, hepática o diabetes.
- √ Electrocardiograma: si es normal se debe dudar del diagnóstico.
- √ Rayos X de tórax: permite constatar congestión pulmonar o cardiomegalia; y descartar enfermedad pulmonar como causa de los síntomas.
- √ Ecocardiograma: necesario para el diagnóstico al permitir valorar la función sistólica y la diastólica, las valvulopatías, las miocardiopatías y la enfermedad pericárdica causal o asociada; si es normal excluye la enfermedad (en pacientes sin tratamiento).

Se podrán realizar otros exámenes cuando existen dudas o se sospecha una causa reversible de ICC, como son:

- √ Pruebas de la función tiroidea.
- √ Pruebas funcionales respiratorias.
- √ Prueba de esfuerzo, con estudios de perfusión miocárdica o sin estos.

- √ Cateterismo cardíaco.
- √ Coronariografía.
- √ De valor potencial, y en fase de investigación están el uso de determinaciones hormonales, péptidos natriuréticos y valoración de arritmias y variabilidad de la frecuencia cardíaca.

CAUSAS DE DESCOMPENSACIÓN DE ICC

Existen factores que pueden precipitar un ingreso o la muerte de un paciente con ICC que previamente estaba estable, de ahí su importancia ya que, si no se tratan, la atención sería insuficiente y peligrosas las consecuencias.²⁴

CAUSAS DE DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE ICC

- √ Infarto y/o isquemia miocárdica aguda.
- √ Infecciones concurrentes (neumonía, gripe).
- √ Arritmias (fibrilación auricular y otras).
- √ Drogas (AINEs, inotropos negativos) y alcohol.
- √ Hipertensión arterial no controlada.
- √ Endocrinopatías (hipertiroidismo o hipotiroidismo, DM descontrolada).
- √ Exceso de ingestión de sal.
- √ Mal uso de los medicamentos indicados, o no los utiliza.
- √ Anemia.
- √ Otras: insuficiencia renal, embolia pulmonar, hipoxemia por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

TRATAMIENTO

PREVENTIVO

- a) *Prevención primaria*: Se deben tratar de modificar los factores de riesgo que, en

última instancia, provocan diferentes tipos de cardiopatías:

- √ Controlar la HTA.
 - √ Normalizar los lípidos.
 - √ Cumplir la dieta.
 - √ Hacer ejercicios.
 - √ No fumar.
- b) *Prevención secundaria*: Se debe prevenir:
- √ La pérdida continua de miocitos, ya sea de causa isquémica o por apoptosis, es causa mayor de deterioro funcional. El empleo de métodos de revascularización sería útil en la enfermedad coronaria multivaso. Actualmente la definición de los mecanismos moleculares que llevan a la apoptosis se encuentra en fase experimental.
 - √ Teniendo en cuenta que el remodelado ventricular favorece la progresión de la enfermedad, el bloqueo de los sistemas neurohumorales activados, por ejemplo, bloqueo del sistema SRAA con los IECA o el sistema adrenérgico con β -bloqueadores, frena la deletérea hipertrofia y dilatación cardíaca.
 - √ Disminuir el riesgo de muerte súbita con un adecuado control del medio interno, en particular los electrolitos en sangre, y el empleo de desfibriladores cardiovertores implantables en individuos con arritmias de alto riesgo (taquicardia o fibrilación ventricular).

DISFUNCIÓN ASINTOMÁTICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Existe un período que puede durar años, en el cual se está llevando a cabo el remodelado del VI, que puede ser detectado por diferentes estudios (ecocardiograma,

ventriculografía isotópica) y en el cual el paciente permanece asintomático o mínimamente sintomático. El ensayo *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*, publicado en 1992, demostró que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en estos pacientes lograba:

- √ Retrasar el inicio de IC manifiesta.
- √ Reducir la necesidad de ingresos.
- √ Enlentecer el desarrollo progresivo del remodelado ventricular.

De hecho, todo paciente con FE < 35 - 40 %, aún en ausencia de síntomas, tiene indicación del uso de IECA a menos que estén contraindicados por *shock* o hiperpotasemia.²⁵

TRATAMIENTO GENERAL

Los elementos básicos del tratamiento general en la ICC son los siguientes:

- √ La restricción de sodio es indicación común en estos pacientes y varía desde 2 a 4 g/d, en dependencia de los síntomas del paciente.
- √ Restricción de líquidos, a 1 500-2 000 mL/d, se debe instaurar en los casos donde existe hiponatremia dilucional o severa retención de líquidos.
- √ La práctica de ejercicios físicos es, actualmente, parte del arsenal terapéutico, por lo que a todos los pacientes se les debe instar a realizar alguna actividad física (caminar, trotar, montar bicicleta) al menos por 30-45 min, 3 veces/sem con lo cual en múltiples estudios se ha logrado reducir síntomas^{26,27} y mejorar las variables hemodinámicas.
- √ De suma importancia es el hecho de la educación del paciente sobre: alimenta-

ción, necesidad de cumplir el tratamiento, del seguimiento programado y que sea capaz de reconocer los síntomas o signos de empeoramiento para acudir a tiempo a las instituciones de salud (ejemplo, peso diario en ayunas).

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

DIURÉTICOS

Los diuréticos se deben emplear siempre que existan elementos de congestión (edemas, crepitantes, ingurgitación yugular) o si hay disnea, aún en ausencia de edema, que no mejora con IECA. La monoterapia con tiacídicos se reserva para enfermos con síntomas leves y función renal adecuada. El uso de diuréticos de asa se prefiere cuando la congestión es mayor y/o la función renal está dañada, en cuyo caso a veces se necesitan grandes dosis; la vía endovenosa sería útil en muchos de ellos o al inicio de su tratamiento. Por otra parte, el empleo simultáneo de diuréticos de asa tiacídicos, e incluso inhibidores de aldosterona, puede ser necesario para casos refractarios se trata de lograr sinergismo en la acción de eliminar sal y agua en distintos puntos de la vía excretora (bloqueo secuencial de la nefrona).

Hasta hace poco no se conocía el efecto a largo plazo de este grupo de medicamentos. Recientemente el estudio *Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)*²⁸ randomizó 1 663 pacientes (clase III-IV) con FE < 35 %, a recibir placebo o espironolactona a dosis de 25-50 mg/d, asociado al tratamiento estándar de diuréticos e IECA; al cabo de 3 años se logró una reducción del 30 % del riesgo de mortalidad (por progresión y por muerte súbita) y del 36 % en la necesidad de ingresos por ICC. Estos resultados alentadores sugieren que el bloqueo adicional del SRAA

con la espironolactona proporciona beneficios adicionales al uso aislado de IECA y, por tanto, se debe siempre valorar su uso a largo plazo con vigilancia de los niveles séricos de potasio.

VASODILADORES

a) *Inhibidores de la ECA*: Constituyen la piedra angular del tratamiento de la IC de tipo sistólico en todas sus fases clínicas,^{25,29-31} asociada o no a infarto,³²⁻³⁴ incluso desde su primer día,^{35,36} con el objetivo, demostrado en múltiples ensayos clínicos, de mejorar la supervivencia, disminuir ingresos y reinfartos, mejorar los síntomas y prevenir el desarrollo de IC manifiesta. La principal limitación a su uso, al inicio, es la hipotensión de primera dosis, que se presenta con más frecuencia en aquellos pacientes hipovolémicos, que usan dosis altas de diuréticos, hiponatémicos (Na^+ sérico < 130 mmol/L) que tienen creatinina sérica de 150 a 300 $\mu\text{mol/L}$, los hiperpotasémicos, aquellos con presión sistólica < 90 mm Hg y los mayores de 70 años. El uso de monodosis de 2 mg/d de perindopril ha demostrado ser superior a otros de su clase para evitar este efecto adverso.³⁷ A largo plazo, la tos, el angioedema, el *rash*, la disgeusia y la neutropenia serían los factores limitantes más frecuentes. En los ensayos clínicos que han demostrado disminución de la mortalidad, se han utilizado dosis “elevadas” de IECA no siempre toleradas por la mayoría de los pacientes, esto es, captopril 150 mg/d, enalapril o lisinopril 20 mg/d, ramipril 10 mg/d otrandolapril 4 mg/d. La posibilidad de que dosis menores fueran mejor toleradas, pero ineficaces a los efectos de reducir la mortalidad, fue

explorada en el ensayo *Assessment of Treatment With Lisinopril And Survival (ATLAS)*,³⁸ donde 3 164 pacientes con clase funcional II-IV y FE promedio de 23 %, fueron aleatorizados a recibir lisinopril 30 mg/d o placebo y seguidos 4 años; los autores, de manera inteligente, les administraron a todos los pacientes 2,5 a 5,0 mg de lisinopril, o sea, el grupo placebo estaba tomando esta pequeña dosis y el grupo activo 32,5 a 35,0 mg/d del medicamento. El objetivo primario, la mortalidad por todas las causas, no fue diferente entre los grupos. Sin embargo, el grupo que usó dosis elevadas tuvo el 12 % de reducción en el punto final combinado de muerte u hospitalización por cualquier causa ($p=0,002$), una disminución de 14 % en la combinación de muerte o ingreso por ICC ($p=0,001$), y el 24 % menos de ingresos ($p=0,002$). Esto traduce que dosis bajas son mejores que placebo, pero dosis altas son preferidas y siempre se debe intentar alcanzarlas si se quieren lograr beneficios superiores con el uso del IECA.

- b) *Antagonistas del receptor-1 de la angiotensina II (ARA)*: A pesar de los beneficios indiscutibles de los IECA en el tratamiento de la ICC, se ha visto que la inhibición de la AT-II no es completa y se puede producir a partir de enzimas como las quinasas A-II hísticas no específicas,³⁹ además, el aumento de la bradicinina puede causar tos, hipotensión y angioedema.⁴⁰ Basados en estos conceptos teóricos y en los resultados prácticos de los múltiples ensayos clínicos donde los IECA han sido útiles, pero dejan lugar a mayores respuestas en cuanto a mortalidad se refiere, se ha pensado en usar los ARA. Inicialmente se dispone del estudio *Evaluation Of Losartan In The Elderly (ELITE)*⁴¹ que

comparó losartán (25-50 mg/d) con captopril (hasta 50 mg/8 h) en 722 pacientes mayores de 65 años, con clase funcional II-IV y FE < 40 %, seguidos por 48 sem, y cuyos resultados fueron esperanzadores. El punto final primario era detectar un incremento en la creatinina de 26,5 $\mu\text{mol/L}$ o más y fue alcanzado por el 10,5 % de los pacientes de ambos grupos; sin embargo, el punto final secundario combinado de muertes y/o ingresos por ICC mostró una reducción del riesgo del 32 % ($p=0,0075$) con el uso del losartán. La menor tasa de mortalidad se debió a menos muertes súbitas en el grupo del losartán⁵ que en el del captopril,¹⁴ ningún paciente del primer grupo se retiró por tos. Sin embargo, por el diseño del estudio y por haber evaluado la mortalidad como punto final secundario, se realizó el estudio ELITE-II.⁴² Se estudiaron 3 152 pacientes mayores de 60 años asignados aleatoriamente a captopril, 50 mg c/8 h o losartán, 50 mg/d con una FE promedio de 31 %, clase funcional II-III (90 %) y el 80 % con IC de origen isquémico. Se siguieron por 2 años. El objetivo primario, que era el análisis de la mortalidad total, no alcanzó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (15,9 % con captopril y 17,7 % con losartán) y tampoco en cuanto a muerte súbita, ingresos, muerte por fallo de bomba progresivo o infartos. El losartán fue mejor tolerado que el captopril. Por lo tanto, los IECA siguen siendo la elección de primera línea y debemos admitir el uso de losartán y otros miembros de su grupo como una alternativa al uso de hidralazina-nitrosorbide en pacientes intolerantes a IECA.

- c) *Hidralazina-dinitrato de isosorbida*: Esta combinación vasodilatadora incrementó

la capacidad al ejercicio y redujo la mortalidad cuando se añadió a diurético y digoxina.⁴³ Posteriormente se compararon sus efectos con los del enalapril en el segundo ensayo *Veterans Administration Heart Failure Trial* y la supervivencia fue superior con el enalapril y este fue mejor tolerado;³⁰ lo cual constituye precisamente, el talón de Aquiles del uso de esta combinación ya que las dosis usadas, hidralazina 300 mg/d y dinitrato 160 mg/d, en la práctica diaria, son poco toleradas. Actualmente se recomienda su uso en pacientes intolerantes a IECA que ya reciben diuréticos y/o digoxina; el uso de nitritos solos, constituye la principal arma antianginosa en pacientes con ICC.

- d) *Anticálcicos*: El uso de antagonistas de los canales de calcio tipo L ha demostrado ser beneficioso en una amplia variedad de enfermedades cardíacas, pero no en IC. El empleo de los agentes de primera generación está contraindicado por sus efectos inotrofos negativos en mayor o menor grado, y por no haber logrado disminuir la mortalidad en los estudios iniciales posinfarto^{44,45} e, incluso, aumentar los sucesos cardíacos en otros.⁴⁶

Recientemente, el interés se ha renovado con el uso de preparados de acción prolongada y dos estudios han arrojado nuevos datos. El ensayo PRAISE⁴⁷ asignó randomisadamente 1 153 pacientes a placebo (n=582) o amlodipina (n=571) con FE < 30 y seguimiento de 6-33 meses (medio 13,8), 732 pacientes tenían ICC por cardiopatía isquémica (CI) y 420 por miocardiopatía dilatada no isquémica (MCD). En el grupo de enfermos con CI, la amlodipina logró una reducción del 9 % del riesgo de procesos fatales y no fatales, y del 16 % de la mortalidad por todas las

causas (ambas no significativas). En el grupo de MCD no isquémica las reducciones fueron de 31 % (de procesos fatales y no fatales) y de 46 % de mortalidad por todas las causas, incluida una reducción del 44 % de la mortalidad por muerte súbita. Sin embargo, con el uso de amlodipina, ocurrió más frecuentemente edema periférico (p < 0,001) y edema pulmonar (p=0,01). El ensayo *Veterans Affairs Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial III* (VHEFT-III) comparó felodipina con placebo en 450 pacientes, clase II-III, seguidos durante 18 meses y no varió la mortalidad en ninguno de los grupos.

La felodipina mejoró la función del VI y no cambió la tolerancia al ejercicio, e incluso tuvo una tendencia al aumento de los ingresos y al empeoramiento en los primeros 90 d; los efectos fueron similares tanto en los isquémicos como los no isquémicos.⁴⁸ A partir de estos datos se concluye que los anticálcicos no están indicados en pacientes con ICC de tipo sistólico; se esperan los resultados del estudio *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study* (PRAISE-2) que valorará mortalidad en sujetos con miocardiopatía dilatada no isquémica.

DIGITÁLICOS

A pesar de ser usados desde hace más de 200 años, sólo fue recientemente que se demostró el papel exacto de esta vieja molécula en pacientes con ICC. Los estudios iniciales^{49,50} demostraron el beneficio sintomático de la adición de digoxina a diurético, comparable con el uso de diuréticos e IECA. Los ensayos PROVED y RADIANCE^{51,52} demostraron que los pacientes que usaban diuréticos e IECA al retirárseles la digoxina presentaban mayor deterioro que los que se mantuvieron tomándola. Todos estos datos

apuntaban a un evidente beneficio en pacientes en ritmo sinusal en cuanto a morbilidad se refiere, pero el único estudio con poder estadístico para conocer la influencia de la digoxina en la mortalidad de pacientes con ICC fue el ensayo DIG.⁵³ Se estudiaron 6 801 pacientes FE < 45 %. El 78 % eran hombres y el 70 % padecía cardiopatía isquémica. El tratamiento basal incluía IECA (95 %) y diuréticos (82 %) y fueron seguidos por 3,5 años. La digoxina tuvo un efecto neutral en la mortalidad general, y en la cardiovascular fue del 30 % en ambos grupos (digoxina y placebo); hubo una tendencia favorable en el grupo digoxina a reducir mortalidad o ingresos por empeoramiento de la ICC; 10 % menos de los pacientes fueron ingresados por arritmias supraventriculares. Los mayores beneficios los obtuvieron los pacientes más severamente enfermo (FE < 35 %, clase III o IV de la NYHA y un índice cardiorácico > 0,55, o sea, cardiomegalia evidente en la placa de tórax). Actualmente, la digoxina se recomienda en:

1. Todos los pacientes con ICC y fibrilación auricular (FA) que necesitan control de su FC.
2. Pacientes moderados a severos (NYHA III-IV):
 - a) Sintomáticos, a pesar de tratamiento diurético + IECA.
 - b) Con más de un ingreso por ICC.
 - c) Función sistólica muy pobre o cardiomegalia evidente.
 - d) Pacientes intolerantes a IECA, junto con diuréticos (como alternativa al uso de hidralazina-dinitrato de isosorbide y/o al uso de losartán).

β -BLOQUEADORES

En el año 1975, *Waagstein* y otros llamaron la atención sobre el posible papel

beneficioso del uso de β -bloqueadores en la ICC,⁵⁴ tratamiento contraindicado por sus efectos inotropos negativos; a partir del reconocimiento del papel deletéreo que sobre el miocardio ejerce la activación neurohumoral, en específico las altas concentraciones de catecolaminas,⁵⁵ nuevos estudios en la década de los 90 renovaron el interés en este tema y algunos valoraron el efecto de estos medicamentos sobre la mortalidad. El ensayo sueco *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy* (MDC) estudió 383 pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y FE < 40 % y encontró que el grupo tratado con metoprolol tenía un menor riesgo del punto final combinado de muerte o necesidad para trasplante, comparado con el placebo.⁵⁶ Le siguió en importancia el CIBIS-I.⁵⁷ Este ensayo randomizó un grupo de pacientes con isquemia (350) y otros sin isquemia (232), con síntomas clase III-IV, a bisoprolol o placebo y no encontró diferencias en la mortalidad en el grupo total, pero sí disminución en pacientes con IC sin isquemia. Al encontrarse diferencias en la regulación de receptores β -1 y β -2 en estos pacientes se pensó en valorar la función del carvedilol, un fármaco no cardioselectivo, vasodilatador y con propiedades antioxidantes. El estudio *US Carvedilol Heart Failure Trial*⁵⁸ incluyó 1 094 pacientes en 4 grupos según su capacidad funcional y fue necesario terminarlo prematuramente por una reducción a los 6,5 meses del 65 % de la mortalidad, en el grupo carvedilol, con respecto al placebo (3,2 % vs 7,8 %). Esto fue válido tanto para los pacientes con isquemia como para los que no la padecían. A este le siguió el estudio de Australia-Nueva Zelandia⁵⁹ diseñado para evaluar los efectos del carvedilol en 415 pacientes con miocardiopatía isquémica y después de 18 meses de tratamiento, la tasa de muerte u hospitalización fue 26 % menor en el grupo

carvedilol que en el placebo ($p=0,02$). Toda esta avalancha de resultados llevo a la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorizar en mayo de 1997 el uso del carvedilol como el primer β -bloqueador para el tratamiento de la IC sintomática. Más recientemente se han terminado 2 estudios importantes, el CIBIS-II que fue interrumpido prematuramente al encontrar el 34 % de disminución de la mortalidad luego de 1,3 años de estar tratando con bisoprolol o placebo a un grupo de 2 647 pacientes con FE < 35 % (el 96 % usaba un IECA); se encontró además, una disminución del 47 % del riesgo de muerte súbita ($p=0,001$) al igual que en la necesidad de ingresos por cualquier causa.⁶⁰ El estudio MERIT-HF escogió 3 991 pacientes con síntomas clase III-IV para tratamiento con metoprolol de liberación prolongada, y también tuvo que ser suspendido prematuramente al encontrar una disminución de la mortalidad en el grupo de tratamiento activo vs. el de placebo.⁶¹ El estudio *Beta-blocker Evaluation of Survival Trial* (BEST), también presentado en el 72 Congreso de la AHA en noviembre de 1999 en Atlanta, comparó el bucindolol (otro β -bloqueador no selectivo, vasodilatador) con placebo en 2 800 pacientes, 92 % de clase III y FE media de 23 %; la mortalidad total no varió entre bucindolol (30,2 %) y placebo (33 %), pero sí alcanzaron significación las disminuciones que se lograron en ingresos por fallo progresivo ($p < 0,001$), la progresión a muerte o trasplante y una tendencia significativa a la mejoría en pacientes que no eran de raza negra; en pacientes con clase IV la mejoría no fue evidente.⁶²

Se esperan por los resultados de los estudios *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* (COPERNICOS) con carvedilol en pacientes clase IV, puesto que su empleo ya fue autorizado en clases II-III y el *Carvedilol or Metoprolol European Trial*

(COMET) para valorar la hipótesis de una superioridad de los agentes no cardioselectivos sobre los β -1 específicos. Se recomienda su uso en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de los diuréticos e IECA, con clase II-III, de origen isquémico o no, con el objetivo de disminuir la mortalidad, los ingresos y la necesidad de ajuste de medicamentos. Las dosis propuestas son:

Metoprolol: 6,25 mg	2 veces/d	hasta 50-75 mg	2 veces/d
Bisoprolol: 1,25 mg	1 vez/d	hasta 5-10 mg/d	
Carvedilol: 3,25 mg	2 veces/d	hasta 25-50 mg	2 veces/d
Bucindolol: 3,25 mg	2 veces/d	hasta 50-100 mg	2 veces/d

La dosis se va doblando cada 15 d y se vigila la aparición de edema, disnea, hipotensión o bradicardia.⁶³

ANTIARRÍTMICOS

La fibrilación auricular (FA): afecta entre el 10 y el 50 % de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva,^{29,31} porcentaje que aumenta mientras más severa es la misma. Puede ser la causa cuando se asocia a frecuencia cardíaca elevada, o consecuencia de la ICC. Siempre se deben realizar estudios para descartar enfermedad mitral, tirotoxicosis o síndrome del seno enfermo, que llevarían tratamiento específico. Siempre se debe tratar de restaurar el ritmo sinusal (excepto en casos crónicos, de más de 6 meses, o con aurícula izquierda dilatada) con amiodarona, o cardioversión si está muy sintomático o el deterioro ha sido brusco y de reciente aparición. El control de la frecuencia cardíaca se logrará con digoxina y/o amiodarona que aumenta las concentraciones de la primera. La prevención de tromboembolismo con riesgo de AVE embólico se hace usando warfarina, que ha demostrado superioridad frente a la aspirina

con este objetivo.⁶⁴ Si el paciente usa amiodarona, la dosis de warfarina debe ser reducida a la mitad (INR recomendado 2,0-2,5). Una alternativa sería el uso de dofetilide que, en un ensayo reciente, demostró efecto neutro en la mortalidad y disminuyó ingresos por empeoramiento de la ICC, es más eficaz que el placebo para revertir la FA a ritmo sinusal y mantenerlo.⁶⁵

Las arritmias ventriculares determinan que, hasta el 50 % de los pacientes con ICC, tengan muerte súbita asociada fundamentalmente a fibrilación ventricular. Como regla general se debe primero excluir factores agravantes (trastornos electrolíticos, toxicidad digitálica, isquemia miocárdica). Las drogas de clase I deben ser evitadas.⁶⁶ Se deben tratar sólo las arritmias sintomáticas (palpitaciones, mareos, síncope o paro cardíaco recuperado). La amiodarona es la droga de elección y en varios estudios^{67,68} ha demostrado tener un efecto neutral sobre la mortalidad y buena tolerancia a largo plazo, incluso en los pacientes posinfartados [EMIAT⁶⁹ y CAMIAT⁷⁰] en quienes redujo la muerte por arritmia. Aunque se ha usado el d-sotalol (β -bloqueador con propiedades antiarrítmicas, clase III) su empleo en el estudio d-SWORD⁷¹ se asoció a una mayor mortalidad en sobrevivientes a infarto con función VI deprimida. En pacientes con alto riesgo, con disfunción sistólica de VI, el uso de desfibrilador-cardiovertor implantable (DCI) se ha asociado a una reducción de la mortalidad total y cardíaca;^{72,73} produce muy poco o ningún efecto adverso a largo plazo, cuestión que lo hace superior a la amiodarona, pero su costo limita su uso en grandes poblaciones hasta el momento. Se ha empleado cirugía ablativa (aneurisma de VI y ablación por catéter TV monofásica sostenida).

SUMMARY

A review on heart failure, a syndrome whose prevalence increases every day, is made. Its main causes are still ischemic heart disease and arterial hypertension. The systolic or diastolic predominance of dysfunction may have

ANTICOAGULANTES

Se propugna el uso de warfarina en casos de ICC con FA, con condiciones favorecedoras de émbolos sistémicos o venosos, con FE muy disminuida, trombo intracardíaco, o IMA anterior extenso. Se emplea la aspirina si hay contraindicación alguna a la warfarina.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

Los principales estudios a largo plazo en este tipo de enfermo aún se llevan a cabo. Hasta la fecha se sabe que, como en el caso de falla sistólica, se necesita tratar la causa y los factores agravantes (anemia); en ocasiones es necesario restringir la sal y el agua (1-2 L/d).

Es obligatorio tratar de mantener el ritmo sinusal mediante amiodarona o marcapaso auricular + ablación nodal. Otras medidas fundamentales son el alivio médico o quirúrgico de la isquemia, regresar la HVI, controlar la HTA y aliviar, cuando exista, la compresión pericárdica. Entre los medicamentos usados se destacan los diuréticos, que al igual que los nitratos, pueden reducir la precarga y empeorar la situación, por lo que su uso será a bajas dosis. Los anticálcicos, β -bloqueadores e IECA desempeñan su papel en pacientes individuales.²² En el estudio DIG,⁵³ en 988 pacientes asignados a digoxina o placebo con FE > 45 %, la digoxina disminuyó en el 18 % los ingresos por todas las causas, resultados consistentes con los efectos benéficos conocidos de la digoxina sobre la relajación diastólica inicial.

therapeutic implications. It has been demonstrated that the echocardiogram has made possible the early detection of dysfunction, which has allowed to prevent the passage to more advanced stages of the disease by administering angiotensin-converting enzyme inhibitors. The approval of the use of beta blockers in these patients is a real revolution in the field of cardiovascular therapy. Old drugs like digoxin, spironolactone and amiodarone have recovered their places in the treatment of selected individuals. The calcium antagonists have proved not to be beneficial, whereas the antagonists of angiotensin II receptors seem to be promissory. The treatment was updated in connection with evidence-based medicine.

Subject headings: HEART FAILURE, CONGESTIVE/diagnosis; HEART FAILURE, CONGESTIVE/etiology; HEART FAILURE, CONGESTIVE/therapy; ECHOCARDIOGRAPHY; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS; ADRENERGIC BETA ANTAGONISTS; EVIDENCE-BASED MEDICINE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cleland JGF. Heart failure: the epidemic of the millennium. *Hospital* 1994 Update; 9-10.
2. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study Subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
3. Yusuf S, Abbot RA. Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. *Hypertension* 1989;13(Supl 1):74-9.
4. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339(13):861-7.
5. Guideline for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:741-51.
6. Eriksson HI. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995;237:135-41.
7. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
8. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;122:6A-13A.
9. Lenfant C. Report of the Task Force on Research in Heart Failure. *Circulation* 1994;90:1118-23.
10. McMurray J, Hart W, Rhodes G. An evaluation of the economic cost of heart failure to the National Health Service in the United Kingdom. *Br J Med Econ* 1993;6:99-110.
11. Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. *Am Heart J* 1993;126:1042-7.
12. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993;126:632-40.
13. Levy D, Larson MG, Vassan RS, Kannel WB, Kalon KL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
14. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
15. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990;113:155-9.
16. Abraham WT, Post JD, Bristow MIR. Neurohormonal receptors in the failing heart. En: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, eds. *Heart failure*. New York: Churchill Livingstone, 1997:127-41.
17. Lavagh JH. Hormones and the pathogenesis of congestive heart failure: vasopressin, aldosterone, and angiotensin II: further evidence for renal-adrenal interaction from studies in hypertension and cirrhosis. *Circulation* 1962;25:1015-23.
18. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
19. Ockers W, Kleiner S, Bahr V. Effects of incremental infusions of atrial natriuretic factor on aldosterone, renin, and blood pressure in humans. *Hypertension* 1988;12:462-7.
20. Abraham WT, Lowers BD, Ferguson DA. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998;4:37-44.
21. Levine B. Elevated circulation levels of tumour necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.

22. Tardif JC, Rooleau JH. Diastolic dysfunction. *Can J Cardiol* 1996;12(4):389-98.
23. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *JAM Coll Cardiol* 1995;36:1376-98.
24. Francis GS. Congestive heart failure. En: Rakef RE, ed. *Conn's current therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1998:292-7.
25. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
26. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric R, Görnandt L, et al. Effect of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:1017-22.
27. Belardinelli R. Low intensity exercises training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:975-82.
28. Pi HB, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
29. The Consensus Trial Study Group. Effect of Enalapril on mortality in severe heart failure; results of the Co-operative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
30. Cohn JN, Johnson G, Zieesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure (V-He FT-II). *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
31. 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.
32. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction results of the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
33. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
34. Kober L, Tor-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
35. Gruppo italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell infarto Miocardico GISSI-3; Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
36. The ISIS-4 Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-84.
37. MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL. Differences in first doses response to ACE inhibition in congestive cardiac failure-a placebo controlled study. *Br Heart J* 1991;66:206-11.
38. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong PW, Cleland J, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitors, Lisinopril, in morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group*. *Circulation* 1999;100:2312-8.
39. Urata H, Boehm KD, Philip A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993;91:1269-81.
40. Garras I. Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition. *Kidney Int* 1992;42:1020-9.
41. The ELITE Group. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the Elderly Study. ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
42. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial The Losartan Heart Failure Survival Study. ELITE-II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
43. Cohn JN, Archibal DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani F, et al. Effect of vasodilatador therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
44. The Danish Group on Verapamil in myocardial infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-85.

45. The Israeli Sprint Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT). A randomised intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988;9:354-64.
46. The Multicentre Diltiazem Postinfarction Trial Research Group 1988. The effect of Diltiazem on mortality on reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-92.
47. Packer M, O' Connor CM, Ghali JK, Preesler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
48. Cohn JN, Ziesche SM, Loss VE, Anderson GF, and the V-HeFT Study Group. Effect of felodipine on short-term exercise and neurohormone and long-term mortality in heart failure; results of V-HeFT III. *Circulation* 1995;92:Suppl 1:1-143 (abstrac).
49. Alicandú C, Fariello R, Boni E, et al. Captopril versus digoxin in mild-moderate chronic heart failure: a crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 2):S61-7.
50. Davier RF, Beunlands DC, Nadeau. For the Canadian Enalapril versus Digoxin Study Group. Enalapril versus digoxin in patients with congestive heart failure. A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1602-9.
51. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. On behalf of the PROVED investigative Group 1993. Randomised study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-62.
52. Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ. For the RADIANCE Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
53. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
54. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-36.
55. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
56. Waagstein F, Bristow MTR, Swedberg K. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
57. CIBIS Investigators and Committees. A randomised trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-73.
58. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. U.S Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
59. Australia-New-Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
60. CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
61. Hjalmarsson A. The metoprolol succinate randomised intervention trial in heart failure (MERIT-HF): Presented at the 48th Annual Meeting of the American College of Cardiology, New Orleans, Louisiana, march 1999.
62. BEST (Beta-blockers Evaluation Survival Trial). Noticias del 72 Congreso de la AHA, Nov 1999, Atlanta, EUA. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:148-57.
63. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical Guidelines for initiation of Beta-Adrenergic Blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:794-8.
64. Stroke Prevention In Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
65. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Robert L, Sandee E, Egstrup K. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish investigations of arrhythmia and mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857-865.
66. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: CAST mortality and morbidity: treatment versus placebo. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
67. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone S, Bortman GR, Curriel R. For the Grupo de Estudio de la sobrevida en la IC en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-8.
68. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG. For the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:72-82.

69. Julian DG, Camm AF, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction EMITA. European Myocardial Infarction Amiodarone Trials Investigators. *Lancet* 1997;349:667-74.
70. Cairns JA, Connolly SJ, et al. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarization CAMIAT: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial. Investigators. *Lancet* 1997;349:675-82.
71. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil D, Pauls JF, et al. Effects of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigations. *Lancet* 1996;348:7-12.
72. Moss A, Cannom D, Higgins S, Klein H, Levine H, Saksena S, et al. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk of ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
73. Kim SG, Love J, Rosenberg Y. The AVID Investigators Therapy in AVID (Antiarrhythmics versus implantable defibrillators) Trial is not significantly different from current clinical practice. *Circulation* 1995;92(Suppl):I-782.

Recibido: 21 de julio del 2000. Aprobado: 4 de enero del 2001.

Dr. *José E. Negrín Expósito*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoain y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.