

Archivos de Cardiología de México

Volumen 72
Volume 72

Suplemento 1
Supplement 1

Enero-Marzo 2002
January-March 2002

Artículo:

La insuficiencia cardiaca en el infarto agudo del miocardio

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

La insuficiencia cardiaca en el infarto agudo del miocardio

Eduardo Chuquiure Valenzuela*

Resumen

La insuficiencia cardiaca en el periodo inmediato del infarto agudo del miocardio constituye un insulto mayor a esta patología, dado que una vez instalada, se asocia a disfunción ventricular y dilatación del ventrículo izquierdo, su aparición puede ser en el periodo temprano o tardío. Posterior al insulto isquémico agudo, el miocardio sufre diversos cambios en su conformación anatómica así como trastornos tanto diastólicos como sistólicos lo que repercutirá en las constantes hemodinámicas del enfermo. Así como cambios en la arquitectura parietal ventricular y a nivel neurohormonal. Los signos clínicos de insuficiencia cardiaca, disnea, palidez, taquicardia, diaforesis, piloerección, piel fría, oliguria, somnolencia y galope cardiaco, pueden observarse desde los más tempranos momentos de instalación de la oclusión coronaria, de importante relevancia es la identificación clínica, a través de estudios de gabinete y apoyada por un adecuado monitoreo hemodinámico, conducirán al cardiólogo a un inicio oportuno del tratamiento. El grupo de enfermos portadores IAM con alto riesgo para el desarrollo de falla cardiaca son: los sujetos con infartos Q extensos, individuos portadores de diabetes mellitus, pacientes mayores de 65 años, y el grupo que cuente con historia de infarto miocárdico previo. La piedra angular del tratamiento estará basada en la reducción de la isquemia miocárdica, lograda a través del arsenal terapéutico moderno y dado el caso se podrían utilizar agentes farmacológicos, procedimientos intervencionistas coronarios o de la cirugía. En la actualidad es reconocido que el uso de IECA, betabloqueadores e inotrópicos ayudan a la mejoría de la disfunción ventricular en los enfermos portadores de infarto agudo del miocardio.

Summary

CARDIAC FAILURE IN THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Heart failure during the immediate period of an acute myocardial infarction constitutes a major insult to this pathology; since, once installed, it is associated to ventricular dysfunction and expansion of the left ventricle. It can appear either early or delayed. Subsequent to the acute insult, the myocardium is subjected to diverse changes in its anatomical conformation and to diastolic and systolic alterations, which will affect the hemodynamic constants of the patient. Changes in the parietal ventricular architecture as well as at the neurohumoral level will also occur. The clinical signs of heart failure are: dyspnea, pallor, tachycardia, diaphoresis, cold skin, oliguria, somnolence, and gallop, which can be observed at the very beginning of the coronary occlusion. Its clinical identification, through in-hospital studies supported by adequate hemodynamic monitoring, is of utter relevance since it will lead to appropriate and fast treatment. The groups of patients with acute myocardial infarction with high risk for the development of cardiac failure are: patients with extensive Q wave infarction, diabetic patients over 65 years of age, and those with a history of previous myocardial infarction (s). The cornerstone of treatment must be focused on reducing the myocardial ischemia, which can be achieved through the use of modern therapeutics and, given the case, pharmacological agents, coronary intervention procedures, or cardiac surgery must be taken into account. At present it is known that angiotensin converting enzyme inhibitors, betablockers, inotropics, are useful to improve ventricular function in patients with acute myocardial infarction.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Infarto agudo del miocardio. Disfunción sistólica. Disfunción diastólica.
Key words: Heart failure. Acute myocardial infarction. Systolic dysfunction. Diastolic dysfunction.

* Unidad Coronaria.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).

La cardiopatía isquémica en la modalidad del infarto agudo del miocardio (IAM) constituye actualmente en nuestra sociedad la causa principal de mortalidad y morbilidad en la población económicamente activa. La presentación de insuficiencia cardiaca asociada a dicha entidad, es una complicación con mucha relevancia para el pronóstico del enfermo, éste es un hecho que frecuentemente observamos en las Unidades Coronarias. En la actualidad se reconocen a los grupos de más alto riesgo para el deterioro de la clase funcional, el cual está constituido por: los enfermos añosos, los portadores de diabetes mellitus, así como el grupo con historia de infarto Q previo. Otro hecho que es actualmente conocido, es el que la mortalidad hospitalaria es mayormente observada en los sujetos ancianos con clase funcional II de la NYHA al momento del ingreso a urgencias, así como en el subgrupo que logra empeorarla en los primeros cinco días de su hospitalización.¹ Dado el impacto económico y social de esta terrible asociación patológica, tanto durante su etapa aguda y crónica, obligan al clínico a su pronto reconocimiento y manejo terapéutico eficaz.

El propósito del siguiente trabajo es la revisión de los mecanismos fisiopatológicos reconocidos en la actualidad, el diagnóstico clínico moderno, así como pautas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca asociada al infarto agudo del miocardio.

Incidencia

La presentación de la falla cardiaca aguda durante el periodo del infarto no está cercanamente dilucidada, debido al amplio espectro clínico que ésta representa. De los datos observados en el es-

tudio GISSI,² que evaluó a enfermos con IAM sometidos a trombólisis, el análisis reveló que la gran mayoría de los sujetos (71%) al momento del ingreso hospitalario presentaban una clase funcional de la NYHA de I, o II (23%), en comparación con el reducido número de individuos en clase III o IV (3.7% y 2.4% respectivamente). Por otro lado, es de importancia el señalar que en la evolución a mediano plazo, en el mencionado estudio clínico, el comportamiento fue hacia el deterioro, así sólo el 55% de los sujetos se pudo mantener en la clase I, aumentando el número de pacientes en las diversas deterioradas clases.

Fisiopatología

El grado de daño funcional del miocardio isquémico está relacionado con la magnitud de la reducción del flujo sanguíneo coronario, así con la preexistencia de un adecuado flujo coronario colateral, la magnitud de la reducción en la perfusión miocárdica efectiva es menor, en comparación cuando sucede con una oclusión completa, por otro lado, cuando la obstrucción es subaguda el grado de isquemia puede estar reducido y usualmente confinado al subendocardio. Cuando los vasos colaterales están funcionalmente presentes, el grado de daño funcional y la extensión de necrosis miocárdica tienden a ser menor, por lo que las alteraciones hemodinámicas serán menos pronunciadas (Fig. 1).

La reperfusión puede restablecer tempranamente, posterior a una oclusión total (15-20 minutos) el flujo sanguíneo coronario, observando una recuperación de la función sistólica y diastólica del miocardio isquémico, si la reperfusión sucede después de 60 minutos, dicha recuperación de la función ventricular sucederá en aproximadamente más de cuatro semanas, determinando los conceptos de "Miocardio Aturdido".

Es por ello que consideramos que la piedra angular para la génesis de la disfunción ventricular asociada al IAM es la existencia de isquemia miocárdica aguda, dado que posterior a la oclusión aguda coronaria existen cambios significativos en la anatomía miocárdica que en líneas generales conllevan a la alteración en la función sistólica y diastólica ventricular.

Alteraciones sistólicas

En cerca del 90% de los sujetos la oclusión trombótica en el sitio de la placa de ateroma de la arteria responsable es el mecanismo del infarto agudo del miocardio. Con segundos de interrup-

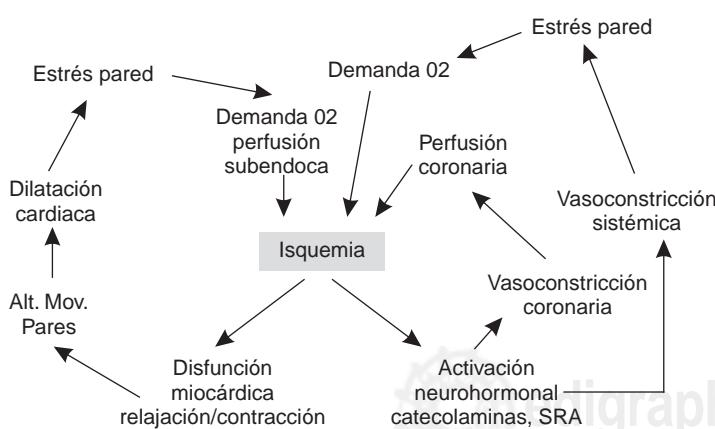


Fig. 1. Cuadro esquemático donde se determinan las interrelaciones fisiopatológicas que acontecen asociadas a isquemia miocárdica.

ción del flujo sanguíneo coronario, el acortamiento sistólico, en los segmentos isquémicos miocárdicos decrecen y a partir de 30 segundos de isquemia, inician las alteraciones en el trabajo contráctil. Al cabo de unos minutos, se aprecia ligero engrosamiento de miofibrillas durante la sístole isovolumétrica y acinesia en la fase eyectiva, un acortamiento paradójico es observado durante la fase de relajación isovolumétrica y en las fases diastólicas tempranas.

En las fases tempranas del IAM es frecuente observar hiperfunción sistólica en los segmentos, relativamente no isquémicos, adyacentes al área necrótica, dicho aumento es resultado de la utilización del mecanismo de la ley de Frank-Starling, que se correlaciona con el incremento en la presión diastólica final. Así mismo, la estimulación neurosimpática puede contribuir a la mencionada hiperfunción. Por otro lado, puede existir disminución de la función sistólica en las mencionadas zonas, dado que puede haber isquemia subepicárdica mediada por flujo sanguíneo coronario reducido.³

Por lo que se traduciría en la coexistencia de regiones miocárdicas con diferentes trastornos de su movilidad. Aunado a que el ventrículo izquierdo se dilata por el fenómeno de expansión temprana, observando un incremento en el estrés parietal.

Alteraciones diastólicas

Las alteraciones regionales y globales diastólicas, con sus consecuencias hemodinámicas preceden a la disfunción sistólica y son de similar presentación clínica. En las regiones isquémicas miocárdicas, se observa un acortamiento paradójico durante las fases de relajación isovolumétrica y diastólicas tempranas, debido al acortamiento pasivo sistólico persistente.

En las zonas no isquémicas, tempranamente, se demuestra enlentecimiento durante la fase de relajación isovolumétrica, dicha anomalía es el reflejo del decremento en la dP/dt y en un incremento en el tiempo de caída de la presión ventricular izquierda durante la fase de relajación isovolumétrica.

Las alteraciones en el llenado diastólico ventricular son frecuentemente asociadas a isquemia miocárdica, así como a las anormalidades regionales de la función diastólica, relajación ventricular incompleta y alteraciones de la rigidez ventricular. El aumento del volumen sistólico final y de la presión resultante por un inadecuado vaciamiento sistólico agravará aún más el llenado diastólico. Por otro lado, la elevación de la presión diastóli-

ca del ventrículo izquierdo refleja un incremento en la resistencia al llenado diastólico y una reducción del tiempo efectivo de llenado. Las presiones ventriculares de llenado están elevadas en muchos enfermos, particularmente durante la fase aguda del infarto miocárdico. Una discreta a moderada elevación de dichas presiones, del ventrículo izquierdo, puede contribuir a la elevación del trabajo cardiaco, este efecto es mediado por mecanismos de Frank-Starling. En las regiones no infartadas y no isquémicas dicho incremento se asocia con un aumento pasivo de las presiones venosas pulmonares y atrial izquierda, que son los determinantes básicos para el edema pulmonar. El cual característicamente es observado en los sujetos con falla diastólica, portadores de lesiones coronarias en tres vasos o en el tronco de la arteria coronaria izquierda.³

Un dato que hay que resaltar, es que el grado de perfusión subendocárdica se encuentra reducida causando exacerbación en la isquemia subendocárdica, en los diversos segmentos miocárdicos, lo cual también es parte fundamental de la contribución del deterioro sistólico y diastólico ventricular.

Podemos concretar que la disfunción diastólica con reducción de la compliance VI es causa común de congestión pulmonar. Así mismo el aumento de las presiones de llenado del VI y la reducción del volumen latido pueden ser reflejo de disfunción diastólica.

Por otro lado, posterior a la aparición de los iniciales cambios hemodinámicos, como es la reducción del gasto cardiaco y a la hipertensión atrial, acontecen una serie compleja de cambios a nivel neurohormonal.

Cuadro clínico

En todo sujeto portador de IAM que ingresa a la Unidad Coronaria, invariablemente se determinarán parámetros clínicos de manera continua y seriada dado lo fugaz de algunos signos del compromiso. Principalmente y como consecuencia de la hipertensión venocapilar, existirá algún tipo o grado de disnea que orientará al clínico a la sospecha de insuficiencia cardiaca. Obviamente pudiendo llegar al edema agudo pulmonar. Como mecanismo compensador adrenérgico el enfermo manifestará palidez, taquicardia, diaforesis, piloerección, y piel fría. De acuerdo al grado de reducción del gasto cardiaco existirá oliguria, somnolencia. En el ámbito de la auscultación pulmonar la presencia o aumento de datos clínicos de hipertensión venocapilar de cualquier grado. A la aus-

cultación del precordio aparecerá galope cardíaco, que generalmente puede ser paroxístico. Los estudios de gabinete de gran utilidad serán: la radiografía de tórax. En donde se determinará el grado de insulto venoso capilar ya podrá oscilar desde las conocidas línea B de Kerley llegando hasta mayores grados de hipertensión venosa capilar, pudiendo manifestarse como edema agudo pulmonar el cual se relaciona generalmente a grave daño diastólico asociado con lesiones arteriales en tres vasos coronarios o daño en el tronco de la coronaria izquierda. Con la gasometría arterial se evaluará el grado de trastorno en el intercambio gaseoso.

La valoración a través de estudios de ecocardiografía es muy apreciada ya que de manera no invasiva y directa determina el grado de deterioro hemodinámico así como la determinación real del compromiso en el movimiento parietal y segmentaria; ayuda a evidenciar la fracción de expulsión, la medición del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo, la relación E-A, que son parámetros que marcarán la pauta para el conocimiento del deterioro sistólico y diastólico del individuo.

El estudio hemodinámico diagnóstico ayuda en la visualización directa del grado de oclusión coronaria, la determinación de la arteria responsable del infarto agudo, así como la determinación directa de parámetros de la función sistólica a través de la fracción de expulsión y de la función diastólica por medio de la medición de la presión diastólica final ventricular izquierda.

Tratamiento

Parte fundamental del tratamiento en los sujetos con IAM asociado a insuficiencia cardiaca se enfocará en el adecuado manejo de la isquemia miocárdica, ya que constituye la piedra angular dentro de la fisiopatología. Al aplicar dichas medidas que necesariamente deberán de cubrir, dado el caso, los aspectos farmacológicos (Tratamiento a base de agentes antisquémicos, antitrombínicos, antiagregantes plaquetarios), procedimientos intervencionistas coronarios (incluyendo medidas de soporte ventricular) y de la revascularización quirúrgica.

Catéter de flotación

Existen diversos estudios clínicos que valoran el uso del catéter de Swan-Ganz, siendo el denominador común de dichos reportes que: "La mortalidad no se modifica". Lo que hay que señalar al respecto es que dichos estudios fueron

realizados en Unidades de Terapia Intensiva que incluyeron hospitales de segundo nivel, en donde generalmente se internaron individuos con diversas entidades críticas y que los enfermos evaluados con IAM fueron el menor porcentaje del total de sujetos analizados, por lo que dicho juicio debería de redefinirse aisladamente para la patología cardiaca aguda.

En la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" consideramos de relevante utilidad este catéter, porque en los enfermos con síndromes isquémicos agudos, especialmente en los portadores de disfunción ventricular nos brindan de manera expedita la información certa del estado hemodinámico del enfermo, así mismo dan la pauta en el manejo terapéutico y de la administración racional del volumen e inotrópicos parenterales. Por lo que requerimos de su uso en los sujetos con algún grado de disfunción ventricular aguda o en los que se asoció estado de choque cardiogénico.

Tratamiento antiisquémico

Dado que la piedra angular de la falla aguda ventricular está íntimamente relacionada con el insulto isquémico agudo, por lo cual es de suma importancia el brindar un expedito y oportuno manejo terapéutico con el fin de controlar dicha anomalía, individualizando cada caso el cardiólogo deberá de tener en mente el esquema: A) Farmacológico: Antitrombínicos (Heparinas y trombolíticos), antiagregantes plaquetarios (orales o endovenosos) y agentes antiisquémicos (v.g. nitratos, betabloqueadores, calcioantagonistas etc.) B) Hemodinámico, a través de procedimientos intervencionistas coronarios y por métodos de soporte ventricular o C) Quirúrgicos, finalmente la revascularización quirúrgica.

Agentes bloqueadores de receptores adrenérgicos

Se han realizado múltiples estudios de ensayos clínicos y diversos metaanálisis con agentes betabloqueadores⁴ (BB), los resultados conllevan a referir que dichos fármacos reducen la mortalidad de los enfermos con infarto agudo del miocardio, persistiendo dicha disminución durante la evaluación a largo plazo. Se puede decir que en términos absolutos los mayormente beneficiados son los enfermos que presentan riesgo elevado de reinfarto o muerte, como el grupo de los sujetos portadores de fracción de eyección baja o de arritmias.

La reducción en la mortalidad asociada a estos agentes pudiera estar íntimamente relacionada ya que éstos son parte fundamental del tratamiento antiisquémico, permitiendo una mejoría de la perfusión en las áreas miocárdicas isquémicas adyacentes a la zona del IAM, limitando la necrosis y por ende el potencial arritmogénico. Aunado con la beneficiosa sinergia en asociación con el nitrato, especialmente por administración endovenosa.

En la actualidad el uso de estos bloqueadores Beta adrenérgicos, en ausencia de contraindicaciones específicas, se podrán iniciar desde las etapas tempranas del infarto agudo del miocardio, bajo una estricta vigilancia cardiológica. Así, se han evaluado diversos fármacos como Metoprolol, Propranolol, Pindolol etc, siendo el resultado en términos generales a favor de su uso, así mismo, dichas evaluaciones clínicas han demostrado que los agentes betabloqueadores con incremento de la actividad simpaticomimética intrínseca tienden a ser menor efectivos en la reducción de la morbilidad y mortalidad.

Se esperan los resultados finales de los estudios clínicos CAPRICORN, el cual evalúa sólo el uso del Carvedilol y del estudio COMET; el que compara el Carvedilol contra el Metoprolol, ambos estudios son llevados a cabo durante la etapa aguda del IAM.

Inhibidores de la enzima convertidora de aldosterona

Son los agentes mayormente utilizados y estudiados en la insuficiencia cardiaca crónica. Los estudios clínicos CONSENSUS II y el SAVE fueron los que inicialmente evaluaron el aporte benéfico de este grupo farmacológico en el IAM. Demostraron que durante el IAM se deben de administrar con incrementos paulatinos de la dosis con el fin de evitar el desarrollo de hipotensión. Posteriormente se han desarrollado diversos estudios que han evaluado los distintos agentes,⁵ (entre otros destacan con Captopril: Estudios: CONSENSUS II, SAVE, GISSI-3; administrando Enalapril Estudios: ISIS-4, SMILE, PRACTICAL, HEART, aplicando Lisinopril Estudio GISSI y con Ramipril: los estudios AIRE, AIREX, HOPE) durante la etapa aguda del infarto, resaltando que el beneficio en la mortalidad y morbilidad es prácticamente con la mayoría de estos fármacos tanto durante la fase aguda como en el seguimiento a mediano y largo plazo.

Con base en el análisis de los mencionados estudios se puede concluir que con la administración durante la etapa temprana del IAM de los agentes inhibidores de la enzima convertidora aso-

ciado con un seguimiento terapéutico sostenido a mediano plazo, se pueden salvar cinco vidas por cada 1000 enfermos tratados. Así mismo, el grupo de los sujetos con disfunción marcada ventricular izquierda con o sin falla cardiaca son los que mayormente se benefician. Por otro lado, la administración tardía durante el IAM conlleva a la pérdida en dichos efectos.

Es un hecho pues, que estos fármacos, son los mayormente estudiados durante la etapa aguda del infarto, que reducen la mortalidad asociada con la disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca. En el caso de ausencia de contraindicaciones, el inicio podrá ser durante las primeras horas del IAM, y de acuerdo a la evolución clínica continuar hasta 4-5 semanas o hasta por espacio de un año.

La realidad en la vida práctica diaria en los sujetos que desarrollan hipotensión arterial, así como aquellos que por alguna razón no lo reciben, se observa una asociación con el incremento de la mortalidad.

Inotrópicos

Parte del énfasis en el manejo de la falla cardiaca rebelde al tratamiento será la prevención del daño a los diversos órganos blanco, debido a una inadecuada disposición del oxígeno, deterioro hemodinámico por alteraciones en el gasto cardiaco y en las presiones de llenado ventriculares.

Con el advenimiento de novedosos agentes farmacológicos que directamente aumentan la contractilidad miocárdica, la terapia inotrópica logra un preponderante lugar como parte del arsenal diario de la Unidad Coronaria.

Es un hecho que dichas modalidades terapéuticas llegan a una real y certeza mejoría en la contractilidad ventricular, lo que permite una elevación del índice cardiaco, reducción del estrés parietal y de la activación neurohormonal pero por otro lado pueden aumentar la apoptosis miocártica y la progresión de la disfunción ventricular, lo cual limita la terapia inotrópica de manera crónica.⁶

Con el uso de la digital existe una mejoría de los síntomas de insuficiencia cardiaca y con el tratamiento a largo plazo puede reducir la frecuencia de ingresos hospitalarios por falla cardiaca. Los ensayos clínicos, con este fármaco, en falla cardiaca crónica, demuestran que ésta no reduce la mortalidad global de los enfermos, algunos la asocian con un riesgo de intoxicación digitalítica y mayor permanencia hospitalaria por esta causa.

En la práctica diaria el uso de digital, dada la experiencia en la mejoría clínica, se extiende a los enfermos que desarrollan, desde los grados

incipientes, disfunción ventricular, llevando una estrecha vigilancia para evitar signos de intoxicación por la misma.

Nueva terapia. El futuro....

En la actualidad se han desarrollado una serie de novedosos fármacos, enfocados en resolver la morbilidad en la insuficiencia cardiaca crónica, existen reportes de grupo de enfermos tratados con estos novedosos medicamentos,⁷ tales como los péptidos natriuréticos, vasopeptidasas, agentes sensibilizadores del Ca, bloqueadores AT1, etc. Estos últimos han demostrado su eficacia. Pero en la actualidad se está valorando su utilidad en la insuficiencia cardiaca aguda asociada al infarto del miocardio. Lo cierto es que en el futuro mediato del manejo de la falla cardiaca asociada al insulto isquémico coronario agudo deberá de enfocarse en los ensayos clínicos de dichos agentes, sin dejar de lado a la terapia genética en donde podrían evaluarse ciertos inhibidores de citocinas proinflamatorias, bloqueadores del factor de necrosis tumoral o supresores del óxido nítrico.⁸ Constituyéndose en las líneas de investigación terapéutica en el futuro mediato.

Conclusiones

Los signos clínicos de insuficiencia cardiaca relacionada al infarto agudo del miocardio pue-

den observarse desde los más tempranos momentos de instalación de la oclusión coronaria, de importante relevancia es la identificación clínica, a través de estudios de gabinete y apoyada por un adecuado monitoreo hemodinámico, conduciéndole al cardiólogo a un inicio oportuno del tratamiento.

El grupo de enfermos portadores IAM con alto riesgo para el desarrollo de falla cardiaca son: aquellos con antecedentes de infartos Q extensos, individuos portadores de diabetes mellitus, sujetos mayores de 65 años, y el grupo que cuente con historia de infarto miocárdico previo.

En el periodo inmediato al IAM se producen cambios no sólo en la arquitectura parietal ventricular así como en el patrón hemodinámico y a nivel neurohormonal.

La piedra angular del tratamiento estará basada en la reducción de la isquemia miocárdica, lograda a través del arsenal terapéutico moderno y dado el caso se podrían utilizar agentes farmacológicos, procedimientos intervencionistas coronarios o de la cirugía.

En la actualidad, es reconocido que el uso de IECA, betabloqueadores, inotrópicos ayudan a la mejoría de la disfunción ventricular en los enfermos portadores de infarto agudo del miocardio.

Referencias

1. GEVIGNEY G, ECOCHARD R, RABILLOUD M, GAILLARD S, CHENEAU E, DUCREUX C ET AL: *Worsening of heart failure during hospital course of an unselected cohort of 2507 patients with myocardial infarction is a factor of poor prognosis: the PRIMA study.* Eur Heart Failure 2001; 3: 233-241.
2. FRANZONI M, SANTORO E, DE VITA C: *Ten year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of GISSI-1 study.* Circulation 1998; 98: 2659-2665.
3. HORAN M, BARRETT F, MULQUEEN M, MAURER B, QUIGLEY P, McDONALD K: *The basics of heart failure management: are they being ignored?* Eur Heart Failure 2000; 2: 101-105.
4. HOUGHTON T, FREEMANTLE N, CLELAND J: *Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomised trial.* Eur Heart Failure 2000; 2: 333-340.
5. KHALIL M, BASHERA B, BROWN E, ALHADAD: *A remarkable medical story: Benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients.* JACC 2001; 37: 1757-64.
6. OPASICH C, RUSSO A, MINGONE R, ZAMBELLI M, TAVAZZI L: *Intravenous inotropic agents in the intensive therapy unit: do they really make a difference?* Eur Heart Failure 2000; 2: 7-11.
7. ESCANYA A, DURAN M, ARNAU J, RODRÍGUEZ D, DIOGENE E, CASAS J, ET AL: *Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca basado en la evidencia.* Rev Esp Cardiol 2001; 54: 715-34.
8. LOPERA G, CASTELLANOS A, DE MARCHENA E: *Nuevos fármacos en insuficiencia cardiaca.* Rev Esp Cardiol 2001; 54: 624-634.