

4. Tratamiento médico farmacológico de la insuficiencia cardíaca compensada y dependiendo de la etiología

José Antonio Lorenzo Negrete, María del Carmen López Rodríguez, Juan Verdejo París, Arturo Méndez Ortíz, Gustavo S Pastelín Hernández, Catalina Lomelí Estrada, J Antonio González-Hermosillo González

Medidas generales

Es necesario establecer el tipo de disfunción ventricular (sistólica o diastólica); así como reconocer y tratar la comorbilidad asociada y los factores precipitantes y la etiología de la insuficiencia cardíaca compensada (ICC).

INC 1 Información al enfermo y los familiares

El cardiópata debe ser informado con claridad del diagnóstico, de la magnitud del daño cardíaco que padece, de su discapacidad funcional actual, de las posibilidades de recuperación y de las expectativas a mediano y largo plazo.

El nivel y detalle de la explicación deberá individualizarse.

Promover hábitos saludables, medidas dietéticas apropiadas y garantizar la adherencia a la farmacología.

INC 2 Restricción moderada de sodio

Se recomienda el consumo de 2 a 3 gramos diarios de acuerdo a la retención hídrica del enfermo. Está demostrado que el exceso de sodio en la dieta vuelve ineficaz a los diuréticos y puede exacerbar la excreción de potasio.

INC 1 Suspensión de hábito tabáquico

Apoyo profesional y farmacológico cuando sea necesario.

INC 1 Ingesta de alcohol

Este hábito es particularmente nocivo en enfermos con miocardiopatía dilatada.^{1,2} En general puede permitirse en ellos la ingesta de un vaso de cerveza o de vino, o bien bebidas mezcladas que no contengan más de 30 mL de alcohol.

INC 1 Monitoreo de los niveles de electrolitos séricos

Deben vigilarse cuidadosamente los niveles de sodio, potasio y magnesio séricos y deben rea-

lizarse esfuerzos para prevenir la hipo o hipercalemia que pueden alterar la excitabilidad y la conducción miocárdica y dar lugar a arritmias cardíacas que pueden precipitar muerte súbita.³

Se recomienda mantener los niveles de potasio sérico en 4.0 a 5.0 mmol/L.

Otras medidas dietéticas deben incluir un consumo adecuado de magnesio e ingesta apropiada de proteínas en ausencia de insuficiencia renal.

INC 2 Control del peso

Permite un empleo efectivo y racional de dosis menores y más seguras de diuréticos. Su inadecuado seguimiento pone en evidencia la retención exagerada de líquidos.

INC 2 Inmunizaciones

Las vacunas para prevenir la influenza y el neumococo reducen el riesgo de infección respiratoria que puede condicionar descompensación de la disfunción miocárdica.

INC 2 Actividad física

Debe evitarse el reposo prolongado. Una vez superada la fase aguda se debe recomendar iniciar un programa de rehabilitación supervisado.⁴

INC 1 Evitar adicciones

Prohibir drogas ilícitas y medicamentos que favorezcan el desarrollo de insuficiencia cardíaca

II. Control de factores de riesgo y procesos co-mórbidos

INC 1

a. Hipertensión arterial sistémica (HAS)

Está demostrado que el control de la HAS disminuye el riesgo de nuevos eventos de insuficiencia cardíaca en un 50%.^{5,6}

Se recomienda mantener la presión arterial por debajo de 130/80 mm Hg.

b. Diabetes mellitus. Síndrome metabólico y obesidad

La obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo importantes en el desarrollo de insuficiencia cardíaca.^{7,8}

En el cardiópata diabético la ventaja de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina han demostrado un efecto benéfico con disminución del número de eventos de insuficiencia cardíaca; incluso así sucede sobre todo en el nefrópata.

c. Dislipidemia. Es importante el control adecuado de los niveles de lípidos en los insuficientes cardíacos especialmente en aquéllos con cardiopatía isquémica.

Tratamiento médico

Se diseñará un programa farmacológico, considerando las condiciones fisiopatológicas y adaptado al entorno individual.

1. Medicamentos para el control de los síntomas:

Digoxina, diuréticos, IECA, ARA's, betabloqueadores, hidralazina/nitratos

2. Medicamentos que previenen el deterioro de la función ventricular:

- IECA's, ARA II, betabloqueadores

3. Medicamentos que reducen la mortalidad

- IECA, betabloqueadores, hidralazina, digoxina.

A. Diuréticos de asa, tiazídicos y antagonistas de la aldosterona:

Reducen la congestión visceral y pulmonar.

Se ha demostrado reducción de hasta el 27% en la mortalidad, por lo que se sugiere el empleo de dosis bajas en los cardiópatas con falla contráctil en clase funcional III-IV, como tratamiento coadyuvante especialmente con digital e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Dado su efecto kaliurético, deben administrarse en conjunto con cloruro de potasio suplementario o mejor aún, con un diurético bloqueador de la aldosterona como la espironolactona, la eplerenona o el amiloride.

En la fase hospitalaria se recomienda la vigilancia del peso cotidiano. El incremento de 1 a 2 kg exige el aumento de la dosis de diurético o agregar otro con diferente sitio de acción.

En el tratamiento combinado con IECA deben ser vigilados la función renal y los electrolitos séricos.

INC 2

Debe tenerse en consideración que aunque la mejoría obtenida con el tratamiento diurético es rápida y sostenida, no deben utilizarse como tratamiento único en cardiópatas en estadio C, ya que no permiten mantener estabilidad clínica a largo plazo.

INC 1

Los diuréticos a dosis bajas no son útiles en el tratamiento de la retención hídrica y pueden disminuir la respuesta a IECA's y favorecer efectos deletéreos con los betabloqueadores (BB). Por otra parte, las dosis altas propician disminución del volumen circulante, la contracción de volumen y pueden dar lugar a hipotensión arterial si se usan IECA's, ARA's y vasodilatadores y con ello aumentar el riesgo de deterioro de la función renal.

La falta de respuesta a la dosis proporcional de diuréticos hace obligatorio evaluar la función renal, disminuir la ingesta de sal y evitar el empleo de medicamentos que bloquean su efecto (antiinflamatorios no esteroideos incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa 2).

La resistencia a los diuréticos puede compensarse con el empleo intravenoso, incluyendo el uso de diurético en infusión⁹ o combinado con inotrópicos, otra alternativa es la combinación de varios diuréticos (asa más tiazida).

Se debe recordar que la presencia de derrames serosos propicia la resistencia a los diuréticos.

Antagonistas de la aldosterona:

Aunque el tratamiento con IECA's y ARA's puede disminuir los niveles circulantes de aldosterona, esta supresión no puede ser sostenida a largo plazo.

INC1 Espironolactona

Se recomienda a dosis de 25 mg/día, en pacientes clase III y IV de la NYHA, que a pesar de tratamiento óptimo con IECA's y BB continúen sintomáticos.¹⁰

INC 2 Eplerenona

No substituye el uso de espironolactona, debe considerarse también su alto costo.

Están contraindicados en cardiópatas con creatinina sérica mayor de 2.0 mg/dL, depuración de creatinina menor de 30 mL/min y potasio sérico basal mayor a 5.0 mEq/dL.

Se recomienda el empleo combinado con diuréticos de asa o diuréticos tiazídicos.

Aumenta el riesgo de hipercalemia con dosis superiores a 75 mg de captopril o 10 mg para enalapril y lisinopril. Deben evitarse los antiinflamatorios no esteroideos.

B. Inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

La inhibición de este sistema tiene lugar en múltiples sitios: a nivel de la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II (IECA's), a nivel de los receptores de la angiotensina (Antagonistas de los receptores de la angiotensina ARA's) y a nivel del receptor de aldosterona (**antagonista de la aldosterona**).

INC1 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA's).

Modifican favorablemente la remodelación cardíaca, con efecto benéfico en presencia de IC especialmente en cardiópatas isquémicos y otras vasculopatías aterosclerosas; así como en cardiópatas diabéticos, particularmente en aquéllos con nefropatía.

Los inhibidores de la ECA al reducir las concentraciones de angiotensina II, bloquean su efecto miogénico que causa hipertrofia tanto del músculo liso vascular como del miocárdico, por lo cual el bloqueo de esta enzima reduce la hipertrofia muscular en estos dos niveles.

Se recomienda el uso de los IECA's en todos los insuficientes cardíacos sintomáticos a menos que estén contraindicados o no sean tolerados como en el caso de hiperpotasemia, deterioro importante de la función renal (creatinina sérica mayor de 2.5 mg/dL), o hipotensión grave o refractaria y la aparición de efectos indeseables.

Debe iniciarse con dosis bajas e incrementarse gradualmente, de acuerdo a la tolerabilidad. Cuando existe hipertensión arterial sistémica, hiponatremia persistentes, diabetes mellitus o azoemia, debe estudiarse la depuración de creatinina, los electrolitos séricos una a dos semanas después de iniciar el trata-

miento y periódicamente durante el tratamiento crónico.

Los IECA deben combinarse con diuréticos, digital y BB siempre que sea posible. El tratamiento combinado es eficaz en la prevención de recaídas y hospitalizaciones.

En la indicación se deberá considerar el nivel socioeconómico del enfermo y su familia; esto es indispensable debido a que el fármaco debe ser utilizado por tiempo prolongado (ej. enalapril vs ramipril) **INC -3**.

2. Antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA's):

Los estudios multicéntricos controlados a largo plazo han demostrado que producen efectos clínicos, hemodinámicos y neurohumorales similares a los IECA's; sin embargo, no han demostrado ventaja en cuanto a sobrevida como monoterapia o en forma combinada con IECA's^{11,12} **INC 1**.

Constituyen una alternativa en aquéllos en quienes no se pueden utilizar los IECA o requieren un bloqueo adicional de la angiotensina.

En enfermos con insuficiencia cardíaca e intolerancia a los IECA el valsartán y candesartán han demostrado beneficio con reducción en la mortalidad y número de hospitalizaciones. **INC 3**.

3. Tratamiento combinado IECA's y ARA's. INC 3

Se requiere mayor número de estudios para definir la utilidad de la terapia combinada con IECA's, ARA's y antagonistas de la aldosterona,^{13,14} uno de los principales obstáculos son el costo de tratamiento; así como posible incremento de la hipercalemia y la disfunción renal.

C. Betabloqueadores: INC 1

La mayor contribución farmacológica actual al tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ha sido el advenimiento de los bloqueadores de los receptores adrenérgicos, debido a que con estos fármacos se obtiene el máximo efecto en la sobrevida de los cardiópatas.

Los betabloqueadores actúan principalmente inhibiendo los efectos adversos del sistema nervioso simpático en cardiópatas con IC.

Los betabloqueadores de descubrimiento más reciente con propiedades betabloqueadoras selectivas y vasodilatadoras como el bisoprolol (bloqueo de los receptores Beta 1) y carvedilol (bloqueo de receptores beta 1, beta 2 y alfa 1)

han demostrado que a largo plazo, estos betabloqueadores mejoran la función ventricular, esto se ha podido demostrar mediante ecocardiogramas de control. Mejoran la tolerancia al ejercicio y disminuyen la mortalidad en insuficientes cardíacos con o sin cardiopatía isquémica. No es un efecto de clase, ya que estudios con busindolol y metoprolol de corta acción no han ofrecido resultados similares.

La experiencia indica que el tratamiento a largo plazo con BB disminuye los síntomas, mejora la clase funcional y la sensación de bienestar; su asociación con otros medicamentos como los IECA's y ARA's reduce el riesgo combinado de muerte y hospitalización. Además la administración sostenida condiciona un aumento en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo que se hace aparente alrededor de la tercera semana del inicio de su administración.^{15,16}

Su empleo se recomienda en cardiópatas en clase funcional II-III hemodinámicamente estables. No deben utilizarse en terapia intensiva.

Estos cardiópatas requieren tratamiento previo con digital, diurético e IECA's para mantener el balance hídrico electrolítico y para prevenir o disminuir la retención hídrica que se presenta al inicio del tratamiento con betabloqueadores.

Se debe iniciar con dosis muy bajas, seguido de un incremento gradual en dosis pequeñas e incrementar la dosis solamente cuando se han superado los síntomas y signos desfavorables de la etapa previa.

D. Digoxina

Es efectiva a dosis de 0.125 a 0.250 mg al día con niveles séricos de 0.7 a 1.5 ng/mL, las dosis menores se deben utilizar en cardiópatas con más de 70 años, con deterioro de la función renal o bajos índices de masa corporal.

INC 1

Mejora los síntomas, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio en ligeros o moderados insuficientes cardíacos. Tiene efecto inotrópico positivo e inotrópico negativo y atenúa la activación del sistema neurohumoral. Tiene indicación precisa cuando el enfermo tiene fibrilación auricular.

INC 2

El estudio DIG (Digitals Investigator Group) mostró su efectividad en cardiópatas con disfunción sistólica sintomática aun en aquéllos con ritmo sinusal.¹⁷

INC 4

No se recomienda su uso como monoterapia ni en pacientes asintomáticos, se debe ser cauteloso en el infarto agudo del miocardio reciente.

E. Otros vasodilatadores

INC 3: Desde hace varias décadas se ha confirmado y establecido con información derivada de los estudios V-Heft I y II, la utilidad en el tratamiento combinado de isosorbide e hidralazina en cardiópatas con insuficiencia contráctil en clase funcional II y III.¹⁸

INC 1

Se recomienda en aquellos intolerantes a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o cuando se requiere terapia adicional. Puede iniciarse con dinitrato de isosorbide 5-10 mg tres veces al día e hidralazina 10 mg tres veces al día. Si se tolera, podrán incrementarse; las dosis máximas serán de isosorbide 40 mg tres veces al día y de hidralazina 75 mg tres veces al día.

F. Antagonistas de los receptores de la vasopresina

INC 3

La vasopresina es una hormona peptídica con efectos cardiovasculares y renales mediados a través de dos subtipos de receptores: El receptor V1A que se encuentra en las células del músculo liso y en el miocardio y los receptores V2 que se encuentran en los riñones.

A mediados de esta primera década del siglo XXI, aún se requiere mayor número de estudios para determinar la verdadera utilidad de este tipo de fármacos en enfermos con insuficiencia cardíaca crónica.^{19,20}

G. Supresión específica de la respuesta inmune y fármacos antagonistas de las citosinas

INC 3

Inmunoglobulina intravenosa. Este tratamiento se reserva para casos agudos y subagudos de miocarditis y sus resultados aún son controversiales.

Inmunomodulación. Esta estrategia consiste en extraer una muestra de sangre del propio enfermo que se somete mediante procesos químicos a estrés oxidativo controlado; posteriormente se inyecta de forma profunda en el músculo periférico del mismo enfermo. La consecuencia obser-

vada es que las células inyectadas llevan codificación para autoinducirse apoptosis.

Inmunoabsorción. Técnica en estudio que remueve anticuerpos específicos, sobre todo aquellos dirigidos a los receptores beta. En un estudio realizado en Alemania en 34 insuficientes cardíacos sometidos a este proceso, se obtuvo mejoría en la FEVI del 22% a 38%.

Antagonistas de citosinas

En un intento de antagonizar los efectos del factor de necrosis tumoral FNT-alfa se han empleado antagonistas de citosinas como la pentoxifilina y la talidomida en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Su fundamento hipotético es que logran revestir la remodelación ventricular. El inhibidor específico de FNT-alfa conocido como etarnecept ha ofrecido resultados controversiales en los estudios.^{21,22}

H. Hormona de crecimiento. INC 3

Existen evidencias de resistencia a la hormona de crecimiento en la insuficiencia cardíaca. La administración de hormona de crecimiento en cardiopatas caquéticos ha permitido mejoría clínica. Se requieren estudios aleatorizados para evaluar este efecto, aunque se recomienda utilizarse con precaución en presencia de pacientes con arritmias cardíacas.^{23,24}

I. Inhibidores de la vasopeptidasa. INC 3

El ecodatrilo, el candoxatrilo y el omaprilato bloquean la enzima responsable de la degradación de los péptidos natriuréticos y teóricamente podrían ofrecer beneficios semejantes a la administración de nesiritide en la insuficiencia cardíaca. Se requieren mayor cantidad de estudios multicéntricos.²⁵

J. Antagonistas de la endotelina. Nivel de evidencia INC 4

El bosentan, sitaxsentan, darusentan, tezosentan y entrasentan, antagonistas de la endotelina no han sido del todo eficaces en el tratamiento de la IC.

K. Anticoagulantes

Utilidad restringida pero indudable en cardiopatas en fibrilación auricular, en aquellos con eventos tromboembólicos previos o trombo móvil intracavitario o trombo pediculado con posibilidad de embolización.²⁶

L. Suplementos nutricionales

INC 3

En los insuficientes cardíacos no es infrecuente demostrar desnutrición consecutiva a congestión pasiva crónica hepática, edema vellocitario asociado a mala absorción intestinal, disminución de la entrega de nutrientes y oxígeno a los tejidos por hipoperfusión tisular; con estado catabólico y aun en un cardiopata que puede tener metabolismo aumentado aun en reposo con mayor demanda energética (cardiopatía tirotoxicosa), anorexia, diuréticos, proteinuria.^{27,28}

Nivel de evidencia INC 1: Sodio, potasio, magnesio, selenio y tiamina.

Nivel de evidencia INC 3: Carnitina, Omega 3, Coenzima Q10 (Ubiquinona), Vitaminas C y E; y betacarotenos, cobre y creatina.

Situaciones especiales

Miocardopatía periparto

Es una entidad rara, grave con mortalidad que puede alcanzar hasta el 56%, de etiología desconocida, relacionada al momento gravídico puerperal. Se presenta en mujeres en el último trimestre de gravidez sin cardiopatía previa. Su incidencia es de 1:1435 a 1:15,000 partos o en 1,000 a 1,300 mujeres por año en Estados Unidos de Norteamérica.

Los factores de riesgo o predisponentes son multiparidad, gestante «añosa», preeclampsia, hipertensión arterial sistémica gestacional y raza negra.

Su diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de miocardopatía y la confirmación de la disfunción ventricular por ecocardiograma.

La biopsia endomiocárdica está indicada para confirmar el proceso miocárdico. El tratamiento es sintomático y para mantener la estabilidad hemodinámica.²⁹

Valvulopatías

La dilatación de cavidades con el consecuente agrandamiento del diámetro de los anillos valvulares, sobre todo los auriculoventriculares o bien, las lesiones valvulares pueden presentar en su evolución natural insuficiencia cardíaca; ello requerirá tratamiento médico y debe siempre evaluarse la posibilidad de tratamiento quirúrgico.³⁰ *Estenosis mitral:* El tratamiento está dirigido a disminuir la hipertensión venocapilar pulmonar y evitar taquiarritmias (diuréticos, digital, betabloqueadores).

Insuficiencia mitral: El tratamiento médico-quirúrgico; el primero estará encaminado a reducir la poscarga y el volumen regurgitante (diuréticos, IECA's).
Estenosis aórtica: El tratamiento médico está indicado para controlar los factores precipitantes de la disfunción ventricular izquierda a consecuencia de la presencia de dilatación de cavidades, en tanto se realiza el tratamiento quirúrgico (diuréticos).

Insuficiencia aórtica: Control sintomático de la insuficiencia cardíaca en tanto se realiza el tratamiento quirúrgico y tratar las complicaciones de la disfunción sistólica ventricular izquierda (vg. edema agudo pulmonar y choque) (IECA's, diuréticos, digital).

El tratamiento por largo tiempo con vasodilatadores sistémicos se puede considerar en cardiopatas con insuficiencia aórtica, e incluso la mitral severa que no son candidatos a cirugía. La hidralazina y la nifedipina son medicamentos que pueden ser utilizados con la finalidad de disminuir la remodelación ventricular.

Anemia

Recientemente se le ha otorgado un valor pronóstico independiente a la anemia en los insuficientes cardíacos.

Su fisiopatología aún no está bien establecida. Diversos mecanismos han sido involucrados en su desarrollo:

1. Deficiencia de hierro por mala ingesta, mala absorción o pérdida crónica, principalmente en la miocardiopatía isquémica con uso de antiagregantes plaquetarios que se asocian a pérdidas digestivas por sangrado.
2. Comorbilidad como insuficiencia renal crónica asociada a diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y albuminuria.
3. Disminución en la producción de eritropoyetina y transferrina.
4. Uso de IECA. Actividad aumentada de las citosinas que condicionan depresión medular.
5. Hemodilución.

Aproximadamente el 50% de los cardiopatas con insuficiencia cardíaca son anémicos (HB menor a 12 g/dL o hematócrito menor a 37%).

La prevalencia correlaciona con la clase funcional (52.6% en clase funcional III y 79% en clase funcional IV). Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, en HAS con insuficiencia renal asociada.

INC 1

La mayoría de los autores recomienda transfusión sanguínea cuando están sintomáticos con hemoglobina inferior a 7 g.^{31,32} Los cardiopatas isquémicos, deben mantenerse con una hemoglobina superior a 10 g/dL).

INC 2

La eritropoyetina se reserva para tratamiento de enfermos con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca grave, resistentes al tratamiento médico optimizado, con o sin la asociación de hierro endovenoso.

Recomendaciones al egreso hospitalario

INC 2 Reconocer signos de alarma

Se debe instruir en qué consiste la posibilidad de reaparición de disnea, tos, aumento de peso, edema, disminución de la diuresis, fatiga muscular inexplicable y palpitaciones. Así como mareos, síncope o presíncope, fiebre y presencia de áreas de enrojecimiento en los miembros inferiores, trombosis venosa.

Actividad física

Durante las primeras semanas
Según la clase funcional

- No deberá realizar esfuerzos mayores.
- Reposo relativo después de los alimentos
- Movilización pasiva de las extremidades
- Caminatas breves 10 min. Varias veces en el día

Después

Aumentará paulatinamente el ejercicio aeróbico (según capacidad, preferencia y posibilidades del paciente), 3 a 4 días a la semana, idealmente diario.

Individualizar

Considerar edad y capacidad funcional. En los casos de cardiopatía isquémica de preferencia deberá valorarse si no hay contraindicación con electrocardiograma de esfuerzo y ecocardiograma para conocer la FE.

Debe considerarse a los pacientes con capacidad funcional baja para asistir a programas de rehabilitación.

Relaciones sexuales

En términos generales no hay problema con su reanudación. Se aconseja que sean actos no prolongados.

Referencias

1. WALSH CR, LARSON MG, EVANS JC, ET AL: *Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in The Framingham Heart Study*. Ann Intern Med 2002; 136: 181-191.
2. ABRAMSON JL, WILLIAMS SA, KRUMHOLZ HM, VACARINO V: *Moderate Alcohol consumption and risk of heart failure among older persons*. JAMA 2001; 285: 1971-1977.
3. COHN JN: *The Management of chronic heart failure*. N Engl J Med 1996; 335: 490-497.
4. ANJU N, ELDRIN L, LYME WS: *Medical Management of Advanced Heart Failure*. JAMA 2002; 287: 628-638.
5. WILHELMSSEN L, ROSENGREN A, ERIKSON H, LAPPAS G: *Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis*. J Intern Med 2001; 249: 253-261.
6. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, ET AL: *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. Hypertension 2003; 42: 1206-1252.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 (published erratum appears in BMJ 1999; 318:29)*. BMJ 1998; 317: 703-713.
8. KEREIAKES DJ, WILLERSON JT: *Metabolic syndrome epidemic*. Circulation 2003, 24: 1019-1034.
9. DORMANS TP, VAN MEYEL JJ, GERLAG PG, TAN Y, ET AL: *Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe Heart failure: bolus injection versus continuous infusion*. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 376-382.
10. RALES Study. PITT B, ZANNAD E, REMME W ET AL: *For the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure*. N Engl J Med 1999; 709-717.
11. SABBAH HN, GOLDSTEIN S: *Ventricular remodeling: consequences and therapy*. Eur Heart J 1993; 14(Suppl.C): 24-29.
12. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA, ET AL: *The effect of captopril on mortality with left ventricular dysfunction following myocardial infarction: Results of the survival and ventricular enlargement (SAVE) trial*. N Engl J Med 1992; 327: 669-677.
13. PFEFFER, ET AL: *CHARM Trial*. Lancet 2003; 362: 759-766.
14. McMURRAY JJ, OSTERGREN J, SWEDBERG K: *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: 767-771.
15. PACKER M, BRISTOW MR, COLIN JN: *Effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure*. N Engl J Med 1996; 334: 1349-1355.
16. GILBERT EM, OLSEN SL, RENHUND DG: *Beta adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1993; 71: (Suppl.I): 12C-22C.
17. *The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in heart failure*. N Engl J Med 1997; 336: 525-533.
18. J.N. COHN, VAL-HeFT efficacy subgroup analyses (presentation). US Food and Drug Administration Web site. Available at www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3793s1_03_efficacy%20subgroups.pdf.
19. GOLDSMITH SR: *Vasopressin: a therapeutic target in congestive heart failure*. J Cardiac Fail 1999; 5: 347-56.
20. GHEORGHIADE M, NIAZI I, OUYANG J, ET AL: *Vasopressin V2 receptor Blockade with Tolvaptan in patients With Chronic Heart failure. Results from a Double Blind Randomized trial*. Circulation 2003; 107: 2690-2696.
21. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, LEE J, BIES RD, LEBOVITZ R, MANN DL: *Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors human myocardium*. Circulation 1995; 92: 1487-1493.
22. GULLESTAD L, SEMB AG, HOLT E, ET AL: *Effect of thalidomide in patients with chronic heart failure*. Am Heart J 2002; 144: 847-850.
23. OSTERZIELKJ, STROHM O, SCHLER J, ET AL: *Randomized, double-blind placebo controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy*. Lancet 1998; 351: 1233-1237.
24. ANKER SD, VOLTERRANI M, ET AL: *Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure. Implications for therapy with growth hormone*. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 443-452.
25. ROULEAU JL, PFEFFER MA, STEWART DJ, ET AL: *Comparison of vasoepitidase inhibitor omapatrilat and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure; IMPRESS randomized trial*. Lancet 2000; 356(9230): 615-620.
26. BAKER DW, WRIGHT RF: *Management of heart failure: anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction*. J Am Med Assoc 1994; 272: 1614-1618.

27. AZUMA J, SAWAMURA A, AWATA N: *Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure and its prospective application*. Jpn Circ J 1992; 56: 95-99.
28. MILLER KL, LIEBOWITZ RS, NEWBY LK: *Complementary and alternative medicine in cardiovascular disease: a review of biologically based approaches*. Am Heart J 2004; 147: 401-411.
29. REINOLD SC, RUTHERFORD JD: *Peripartum cardiomyopathy*. N Engl J Med 2001; 344: 21-30.
30. BONNOW RO, CARABELLO BA, DE LEON AC, ET AL: *Guidelines for the management of patients with valvular Heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease)*. Circulation 1998; 98: 1949-1984.
31. IVERSEN PO, WOLBAEK PR, TONNESSEN T, ET AL: *Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 282: R16-72.
32. SILVERBERG DS, WEXLER D, BLOOM M, ET AL: *The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe resistant heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class and markedly reduces hospitalization*. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1737-1744.

