

UNIVERSIDAD DE CIENCIA MÉDICAS
"DR. JOSÉ ASSEF YARA"
CIEGO DE ÁVILA

**Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca crónica.
Una revisión necesaria.**

Diagnosis and pharmacological treatment of the chronic heart failure. A necessary revision.

Benerando Sevilla Pérez (1), Volfredo José Camacho Assef (2), Eva de la Nuez Ramos (3).

RESUMEN

La realización de múltiples ensayos clínicos y estudios multicéntricos en Cardiología, ha permitido reunir un enorme número de evidencias clínicas, que han modificado de forma radical el diagnóstico y tratamiento del síndrome de insuficiencia cardiaca. En la actualidad, las diferentes sociedades de Cardiología de Norteamérica y Europa han elaborado guías de buenas prácticas y guías de actuación que abordan el tema y establecen recomendaciones según sus grados y nivel de evidencia, para tratamientos complejos que tienen como objetivo tratar tanto la enfermedad como sus frecuentes complicaciones, prevenir su progresión, y adecuarse a cada período evolutivo de la misma. En esta publicación se hace una apretada síntesis de las mejores prácticas mundiales y se particulariza en la disponibilidad de medicamentos de nuestro cuadro básico. A forma de conclusión se establece, además, un grupo de recomendaciones prácticas para el médico generalista.

Palabras clave: INSUFICIENCIA CARDÍACA/diagnóstico, INSUFICIENCIA CARDÍACA/tratamiento, ENSAYO CLINICO.

1. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.
2. Especialista de 2do Grado en Medicina Interna. Dr. En Ciencias Medicas. Profesor Titular.
3. Especialista de 1er Grado en Fisiología. Profesor Asistente.

INTRODUCCIÓN

Existen numerosas definiciones de insuficiencia cardiaca crónica (ICC), que en general abarcan sólo una serie de aspectos de este complejo síndrome. El diagnóstico del ICC se establece sobre la base de la valoración clínica, la historia, el examen físico y las pruebas diagnósticas del paciente (1-3).

Hay una débil relación entre los síntomas y la severidad de la disfunción cardíaca. Sin embargo, está bien establecido que los síntomas están estrechamente relacionados con el pronóstico, especialmente cuando persisten después del tratamiento (4-6).

Aunque la definición clásica del ICC de Braunwald (estado fisiopatológico en el cual una anomalía en la función miocárdica impide que el corazón expulse la sangre necesaria para los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos, o lo hace únicamente mediante elevación de las presiones de llenado) se ha utilizado con éxito durante años, la misma no hace referencia a la función contrátil del ventrículo izquierdo (7).

Resulta sumamente necesario, para establecer la clasificación el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del síndrome clínico de insuficiencia cardiaca la valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como medida de la función contrátil del ventrículo izquierdo, siendo en última instancia esta apreciación, el elemento más importante a considerar en el diagnóstico diferencial de la disfunción cardiaca sisto-diastólica.

Sobre estas concepciones se ha definido a la insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica como del síndrome clínico caracterizado por signos y/o síntomas de insuficiencia cardiaca en el contexto de una enfermedad estructural cardiaca que da lugar a disminución de la función contrátil del ventrículo izquierdo (4).

Es importante destacar que en la categoría de la disfunción ventricular izquierda se debe incluir y tratar a los pacientes que nunca hayan presentado síntomas/signos de insuficiencia cardiaca pero que son portadores de una cardiopatía estructural (hipertrofia ventricular izquierda, dilatación ventricular, infarto del miocardio previo o valvulopatías asintomáticas). En estos

enfermos, el riesgo de evolucionar a un estadio más avanzado puede reducirse mediante el uso de tratamientos que disminuyan el número de nuevos eventos (crisis hipertensivas, fibrilación auricular, síndromes coronarios agudos), mejoren el remodelado y retarden o detengan la progresión de la disfunción ventricular.

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica, se establece frente a las evidencias de insuficiencia cardiaca con función ventricular izquierda normal; FE mayor 50%, y evidencias objetivas de disfunción diastólica en estudios hemodinámicos (8).

Los estudios de la función diastólica mediante técnicas no invasivas (ecocardiograma Doppler, ventriculografía con isótopos radiactivos) mantienen, aún en la actualidad, numerosas limitaciones, y debido a que hay una gran variabilidad en los parámetros habitualmente utilizados para su cuantificación (en relación con la edad, la situación de precarga y poscarga cardíacas, la frecuencia cardíaca, etc.), por tal razón resulta más razonable utilizar el término «ICC con función sistólica conservada», sin exigir una demostración objetiva de la alteración diastólica. El estudio de la función diastólica sirve para confirmar el diagnóstico de ICC diastólica, más que para establecerlo (9).

La respuesta clínica al tratamiento, por sí sola, no es suficiente para establecer el diagnóstico de ICC. Recientemente se han propuesto una serie de estadios para clasificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca en un intento de reflejar el carácter evolutivo de la enfermedad, desde los factores de riesgo (estadio A) y la alteración estructural asintomática (estadio B) hasta la fase de síntomas clínicos (estadio C) y refractariedad al tratamiento (estadio D). A raíz de este cambio conceptual hemos asistido a un interés creciente por el estudio del valor de la disfunción diastólica asintomática como predictor de mortalidad y de desarrollo de insuficiencia cardíaca a largo plazo (10).

En la actualidad, el diagnóstico y tratamiento de la IC continúa siendo un reto y no se limita a la simple prescripción de digitálicos y diuréticos. Los regímenes terapéuticos han variado mucho e incluyen vasodilatadores, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Aldosterona (IECA), Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II), Bloqueadores Beta (BB), antagonistas de la aldosterona y diversas combinaciones de fármacos. Por tanto, los tratamientos son ahora más complejos y tiene como objetivos: tratar tanto la enfermedad como sus frecuentes complicaciones, prevenir su progresión, y adecuarse a cada período evolutivo de la enfermedad (11-12).

Guía práctica para el tratamiento de la ICC por disfunción sistólica:

El tratamiento de la IC por disfunción sistólica ventricular izquierda se realiza sobre la base de 5 pilares fundamentales:

1. Inhibidores de la enzima convertidora de aldosterona (IECA).
2. Betabloqueadores (BB).
3. Diuréticos del asa.
4. Antagonista de la aldosterona.
5. Glucósidos cardíacos.

Los Antagonistas del Receptor de Angiotensina (ARA), están indicados cuando existe intolerancia a los IACA y en asociación con estos en grados avanzados de la enfermedad, pero no haremos énfasis en ellos, por no aparecer en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba, 2011.

Las recomendaciones para el tratamiento de la IC por disfunción sistólica ventricular izquierda aparecen de forma muy resumida en la Tabla No.1. Estas recomendaciones están formuladas sobre la base de las Guías de Práctica Clínica y Consenso de Expertos de los grupos de trabajo de mayor prestigio científico en Europa y América (13-15).

Resultado de los principales estudios multicéntricos en ICC

Los principales resultados de los ensayos multicéntricos en insuficiencia cardíaca crónica pueden resumirse en los siguientes 13 aportes:

1. Los IECA (enalapril, captopril) han demostrado que mejoran la función cardíaca, los síntomas y el estado clínico en la ICC, disminuyen además la mortalidad por cualquier causa y reducen el riesgo combinado de muerte y hospitalización entre un 20 y un 25% (16-17).

2. Durante la fase aguda del infarto, los IECA han demostrado pequeñas reducciones en la mortalidad de baja significación estadística (18-21).
3. Los BB (carvedilol, bisoprolol y metoprolol) han sido valorados en unos 13.000 pacientes con ICC en estudios aleatorizados frente a placebo y han demostrado que mejoran consistentemente la función cardíaca, los síntomas y el estado clínico, disminuyen la mortalidad por cualquier causa en un 30-35% y el riesgo combinado de muerte y hospitalización en un 25-30% (22-24).
4. Se ha demostrado un efecto constante y muy importante en la reducción del riesgo de muerte súbita con el uso de BB (carvedilol 44%, bisoprolol 44% y metoprolol 41%). La presencia de bloqueadores beta reduce a una quinta parte la incidencia de arritmias ventriculares malignas en la ICC.
5. No se dispone de datos sobre el efecto de los diuréticos de asa sobre la mortalidad; sin embargo, en todos los ensayos clínicos en los que se ha demostrado una reducción de la mortalidad y/o del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca para las distintas estrategias farmacológicas, más del 90% de los pacientes recibían tratamiento de base con este tipo de diuréticos.
6. La espironolactona a baja dosis (25 mg/día) demostró una reducción de mortalidad del 35% ($p < 0,001$); además de reducir la frecuencia de ingresos por insuficiencia cardíaca y mejorar su sintomatología (25).
7. El tratamiento con digoxina reduce significativamente la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca; mejora la sintomatología de los pacientes, y la fracción de eyección. Su efecto sobre la tolerancia al ejercicio ha sido variable y nulo sobre la reducción de la mortalidad (26-28).
8. La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida redujo la mortalidad en pacientes afroamericanos con insuficiencia cardíaca aunque su efecto es menor que el de los IECA. Se necesitan nuevos ensayos para extrapolar los resultados a otros grupos de población (29).
9. Los antagonistas del calcio de primera generación: diltiazem, verapamilo y nifedipino incrementan la morbilidad y la mortalidad y se acepta universalmente que está contraindicado su uso en presencia de IC con disfunción ventricular izquierda (30-32).
10. Los antagonistas del calcio de segunda generación han demostrado tener un efecto neutro sobre mortalidad en diversos estudios sobre ICC y pueden ser de utilidad para el control de la angina o la hipertensión coincidentes (33-34).
11. Se acepta el hecho de que los antiarrítmicos de la clase I pueden provocar arritmias ventriculares fatales, tener efectos hemodinámicos adversos y reducir la supervivencia en la ICC (35).
12. Los pacientes que tomaban amiodarona presentaron un riesgo de muerte súbita (MS) de un 35% ($p = 0,05$) menor que el grupo de placebo; sin embargo, la mortalidad por todas las causas fue similar en ambos grupos (36).
13. El tratamiento con amiodarona no reduce la frecuencia de ingresos hospitalarios ni mejora la sintomatología de los pacientes con insuficiencia cardíaca (37).

Recomendaciones prácticas para la elección y dosificación de los medicamentos en la IC.

Existe consenso y elevado grado de recomendación sobre la utilidad de regular las dosis de los medicamentos de acuerdo con las dosis efectivas utilizadas en grandes ensayos clínicos sobre IC, si se quiere alcanzar los beneficios reportados en los mismos: En este sentido, la dosis de los medicamentos no debe establecerse exclusivamente sobre la base de la mejoría de los síntomas

Al tener en cuenta la disponibilidad del Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba 2011, enfatizamos la dosis objetivo, utilizadas en los grandes ensayos clínicos (Tabla No.2).

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con la FEVI conservada.

No existe evidencia de que los pacientes con IC diastólica primaria se beneficien de ningún régimen farmacológico específico. Los reportes de ensayos clínicos importantes, no han demostrado ningún beneficio salvo el resultado discreto obtenido con candesartán en el estudio CHARM, el cual reportó reducción significativa de los ingresos hospitalarios por ICC

(reducción del 16%; $p = 0,047$) aunque es bueno destacar que la mortalidad cardiovascular fue absolutamente similar al grupo placebo (43).

Los posibles fármacos recomendables son los mismos que se utilizan en la disfunción sistólica, aunque con objetivos fisiopatológicos distintos.

El tratamiento en esta entidad se estable sobre la base de:

1. Identificar y corregir los factores de precipitación, en especial las taquiarritmias.
2. Identificar y el tratar la etiología causal (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica).
3. Controlar de la frecuencia cardiaca.
4. Aliviar la congestión y sobrecarga hídrica.

Es muy importante el control de la presión arterial y la frecuencia ventricular, así como la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y el control de la isquemia miocárdica. En este sentido algunos estudios han demostrado una efecto favorable de los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio y los ARA-II sobre los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con ICC diastólica (44-45).

La combinación de diuréticos en dosis bajas, antihipertensivos bradicardizantes (bloqueadores beta, antagonistas del calcio) y antagonistas de los receptores de la angiotensina parece en la actualidad la mejor estrategia terapéutica.

El Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology/American Heart Association) recomienda las siguientes medidas en el tratamiento de los pacientes con ICC y función sistólica conservada:

1. Control de la hipertensión, de acuerdo con las directrices recomendadas.
2. Control de la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardia y/o fibrilación auricular.
3. Diuréticos para mejorar los síntomas congestivos; disnea y edemas.
4. Revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria en los que se crea que la misma influye en el desarrollo de insuficiencia cardiaca.
5. Restauración del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular.
6. Uso de betabloqueadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con hipertensión ya controlada, para minimizar los síntomas de insuficiencia cardiaca.

Otras recomendaciones se consideran en gran medida especulativas, dado que los resultados de los estudios y ensayos multicéntricos en pacientes con FEVI conservada o con disfunción diastólica han sido muy limitados y carentes de significación. Bajo estas condiciones, y con niveles bajos de evidencia, cabe hacer los siguientes señalamientos:

1. Los IECA, utilizados a largo plazo y debido a sus efectos antihipertensivos, pueden mejorar directamente la relajación y la distensibilidad cardíaca, propiciando la regresión de hipertrofia y fibrosis.
2. Los diuréticos pueden ser necesarios durante episodios de retención de líquidos, pero deben usarse con mucha precaución para no reducir excesivamente la precarga.
3. Los BB adrenérgicos han sido utilizados para reducir la frecuencia cardíaca y aumentar el período de llenado diastólico⁴⁶.
4. Por esta misma razón se pueden utilizar los antagonistas del calcio del tipo del verapamilo (47).
5. Algunos estudios con verapamilo han demostrado una mejoría funcional en pacientes con miocardiopatía hipertrófica⁴⁸.
6. Dosis alta de ARA-II puede reducir los ingresos hospitalarios.
7. La indicación de anticoagulantes y antiagregación no difiere de los pacientes con ICC sistólica (49).

Conclusiones y algunos consejos de orden práctico para el médico generalista

Sobre la base de las evidencias recogidas a través de décadas de estudios multicéntricos y mega ensayos, podemos establecer, a manera de conclusiones, las siguientes recomendaciones prácticas (para facultativos no especializados), en la selección de fármacos y dosis del tratamiento farmacológico, de la ICC.

I. Pacientes asintomáticos con FEVI ligeramente disminuida (NYHA I)

1. Iniciar tratamiento aunque el paciente permanezca asintomático.
2. Prescribir IECA, si no existen contraindicaciones,
3. Tratar con bloqueadores β -adrenérgicos sólo a los pacientes con antecedentes recientes de infarto agudo de miocardio.
4. En pacientes que presenten contraindicaciones o no toleren el uso de IECA, utilizar de forma alternativa ARA.

II. Insuficiencia cardíaca de ligera a moderada (NYHA II-III)

1. De primera elección, tratar con IECA a todos los pacientes que no presenten contraindicaciones.
2. Considerar el uso de ARA y/o la combinación hidralazina más nitratos en los pacientes que no toleren o presenten contraindicaciones al tratamiento con IECA.
3. Tratar con bloqueadores β -adrenérgicos a todos los pacientes estables que no presenten contraindicaciones.
4. Añadir tratamiento con diuréticos de asa, especialmente en los pacientes con tendencia a presentar signos de retención hidrosalina.
5. Adicionar tratamiento con dosis bajas de espironolactona (régimen diurético combinado: furosemida mas espironolactona).
6. Iniciar tratamiento con digoxina en pacientes que permanezcan sintomáticos a pesar de los fármacos de elección.
7. Valorar adicionar amiodarona, a pacientes en elevado riesgo de muerte súbita, sobre todo si presentan contraindicaciones al tratamiento con BB-adrenérgicos.
8. Se contraindica el tratamiento crónico por vía oral con otros fármacos inotropos positivos y bloqueadores de los canales del calcio.

III. Insuficiencia cardíaca avanzada (clase funcional IV de la NYHA)

1. Estos pacientes deben ser remitidos de inmediato al especialista. Presentan elevado riesgo de muerte súbita o descompensación hemodinámica aguda y resultan candidatos potenciales para trasplante cardiaco.

Selección de fármaco y dosis

1. No existen diferencias en la reducción de la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca en amplios ensayos clínicos con los diferentes IECA (enalapril, ramipril, captopril y trandolapril). Se disponen de mayor información con el uso de enalapril.
2. Se prefieren dosis altas de IECA (p. ej., 20 mg al día de enalapril o 30-35 mg al día de lisinopril), si se toleran bien.
3. Carvedilol, bisoprolol y metoprolol reducen la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Hasta el momento no se ha establecido que haya diferencias entre ellos y aunque no se dispone de datos de mortalidad para otros bloqueadores β -adrenérgicos, se puede inferir que el atenolol resulta una alternativa aceptable.
4. La furosemida es el diurético de asa con mayor experiencia de uso y el que se ha utilizado como tratamiento de base en todos los amplios ensayos clínicos de mortalidad.
5. Para la mayoría de pacientes con ritmo sinusal, la dosis diaria de digoxina tiene que ser de 0,25 mg; sin embargo, hay que titularla en función de la edad y de la función renal.
6. En pacientes ambulatorios, se desaconseja el uso de dosis de digitálicos de ataque o impregnación
7. La dosis de espironolactona evaluada es baja (12.5 a 25 mg al día)

ABSTRACT

The accomplishment of multiple clinical tests and multicenter studies in Cardiology, has allowed gathering a lot of clinical evidences that have modified in a radical form the diagnosis and treatment of heart failure syndrome. Actually, the different Cardiology Societies of North America and Europe have elaborated good practice guides and action guides that tackle the subject and establish recommendations according to their degree and level of evidence, for complex treatments that the main goal is to treat so much the disease as its frequent complications, to prevent its progression, and to adapt to every evolutionary period. In the following publication we make a tight synthesis of the best world-wide practices and it distinguished in the medicine availability of our basic picture. As a conclusion, it is established a group of practical recommendations for the general physician.

Key works: HEART FAILURE/diagnosis, HEART FAILURE/therapy, CLINICAL TRIAL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wood P. Heart failure. En: Wood P, editor. Diseases of the heart and circulation. London: Eyre and Spottiswoode; 1950. Braunwald E. Heart failure: an overview. En: Fishma AP, editor. Heart Failure. New York: McGraw-Hill; 1977.
2. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP. The definition of heart failure. Eur Heart J. 1983; 4: 445-8.
3. Poole-Wilson PA. Chronic heart failure causes pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. En: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, editors. Diseases of the Heart. London: Bailliere-Tindall; 1989. p. 48.
4. Cleland JG, Swedberg K, Follath F. The Euro Heart Failure Survey Programme, a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003; 24:442-63.
5. Marantz PR, Budner N, Lense L. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. Circulation. 1988; 77:607-12.
6. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. Am Heart J. 1998; 135:S204-S15.
7. Giverts M, Colucci W, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure, En: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 539-68.
8. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standarized diagnostic criteria. Circulation. 2000; 101:2118-21.
9. Anguita Sánchez M, Ojeda PinedaS. Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica. Rev Esp Cardiol. 2006; 6(Supl F):53-8.
10. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Circulation. 2005; 112:e154-235.
11. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am CollCardiol. 2001; 38:2101-13.
12. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Avances en la evaluación diagnóstica y terapéutica de la insuficiencia cardíaca. Del tratamiento tónico-deplectivo al trasplante celular y la regeneración miocárdica. Rev Esp Cardiol. 2004; 57:161-2.
13. Task Force on Acute Heart Failure. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; 26:384-416.
14. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. Eur J Heart Fail. 2004; 6:501-8.
15. Fuster V, Ryde'n LE, Asinger RW. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to

- Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 2001; 104:2118-50.
16. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429-1435.
 17. 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.
 18. Swedberg K, Held P, Kjekhus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992; 327: 678-684.
 19. Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995; 345: 669-685.
 20. Guppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell' infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryltrinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994; 343: 1115-1122.
 21. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13.634 patients with suspected acute myocardial infarction: intensive report from The Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet*. 1995; 345: 686-687.
 22. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1349-1355.
 23. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353: 9-13.
 24. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagernberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al; MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalisations, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol cr/xl randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000; 283: 1295-1302.
 25. RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting-enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the randomized aldactone evaluation study [RALES]) *Am J Cardiol*. 1996; 78: 902-907.
 26. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK, et al; PROVED Investigators Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 955-962.
 27. Packer M, Gheorghia de M, Young JB, Constantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al; 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.
 28. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997; 336: 525-533.
 29. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 303-310.
 30. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The Effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988; 319: 385-392.
 31. The Danish Study Group on verapamil in myocardial infarction. Secondary presentation with verapamil after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 66: 331-401.
 32. 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: 354-364.
 33. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on mortality and morbidity in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1107-1114.
 34. Cohn J, Zische SM, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril V-HEFT III. *Circulation*. 1997; 96: 856-863.

35. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989; 321:406-12.
36. Julian DG, Camm AJ, Fangin G, Janse M, Muñoz A, Schwartz PJ, et al. Randomized trial on effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *Lancet.* 1997; 349: 667-674.
37. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The department of veterans affairs CHF-STAT investigators. *Circulation.* 1998; 98: 2574-2579.
38. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992; 327:669-77.
39. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353: 9-13.
40. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353: 2001-7.
41. Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357:1385-90.
42. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005; 26:215-25.
43. Yusuff S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ.V, et al, for the CHARM Investigators and Committees. *Lancet.* 2003; 362:777-81.
44. González Juanatey JR, Mazón P, Varela A. Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada (insuficiencia cardiaca diastólica). En: Anguita M, editor. Manual de insuficiencia cardiaca. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2003. p. 91-110.
45. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation.* 2002; 105:1503-8.
46. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001; 22:1527-60.
47. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol.* 1990; 66:981-6.
48. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long term effects. *Circulation.* 1985; 72:853-64.
49. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Gamial TG, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult [Internet] 2006 [citado 23 Mar 2012] [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: www.acc.org/clinical/guidelines/failure/ind.pdf

ANEXOS

Tabla No.1. Recomendaciones para tratamiento de la IC por disfunción sistólica ventricular izquierda.

1. Iniciar tratamiento con IECA en todas las formas clínicas y subclínicas de disfunción sistólica.
2. Valorar el uso de ARA sólo si intolerancia al tratamiento con IECA.
3. Los BB siempre están indicados, aunque su prescripción queda restringida al especialista en fases avanzadas de la enfermedad (clases III-IV de la NYHA).
4. Los diuréticos del asa están indicado en caso de retención de líquidos.
5. La digoxina está siempre indicada en presencia de fibrilación auricular; cuando no hay respuesta al tratamiento inicial y en la clase III-IV de la NYHA.
6. Utilizar dosis baja de aldosterona en asociación con los diuréticos del asa, si historia de infarto reciente o estadios avanzados de la enfermedad (clase III-IV de la NYHA)

NYHA: New York Heart Association

Tabla No.2. Dosis objetivos de medicamentos en Ensayos Clínicos en ICC

Grupo	Medicamento	Ensayo Clínico	Dosis objetivo
IECA	Enalapril	CONSENSUS16	20 mg 2 veces al día
	Enalapril	SOLVD17	10 mg 2 veces al día.
	Captopril	SAVE38	50 mg 3 veces al día.
BB	Bisoprolol	CIBIS-II39	10 mg al día
	Metoprolol	MERIT-HF40	200 mg al día.
	Carvedilol	CAPRICORN41	50 mg al día
	Nebivolol	SENIORS42	10 mg al día
Digital	Digoxina	DIG28	0,125-0,25 mg*
			0,0625-0,125 mg**
Diurético	Espironolactona	RALES25	12,5-25 mg

* Si la creatinina sérica en rango normal.

** En pacientes mayores 75 años.