

Insuficiencia cardiaca

Sumario

1 Concepto y Clasificación. 2 Estrategias Preventivas de la IC. 3 Tratamiento farmacológico de la IC. 4 Diuréticos. 5 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). 6 Antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II). 7 Betabloqueantes (BB). 8 Antagonistas de la aldosterona. 9 La digoxina en la IC.

Presentación

La Insuficiencia Cardiaca (IC) es una patología prevalente en Atención Primaria (AP). Constituye un grave problema sociosanitario y tiene una gran repercusión económica. Aumenta con la edad; de hecho, es la principal causa de ingreso hospitalario en personas mayores de 65 años y su mortalidad es elevada (50% a los 5 años). Su manejo requiere un adecuado control y monitorización del paciente.

La IC se puede valorar desde el punto de vista fisiopatológico o bien desde el punto de vista clínico o funcional. Patogénicamente hay que diferenciar entre la disfunción sistólica, caracterizada por el deterioro de la función contráctil del miocardio con disminución de la fracción de eyección y dilatación ventricular y la disfunción diastólica con alteración del llenado del ventrículo izquierdo por

falta de distensibilidad. Según la capacidad funcional, se pueden diferenciar 4 clases funcionales de IC de acuerdo a la Escala de la New York Heart Association (NYHA).

Este boletín aborda las cuestiones más generales del tratamiento de la IC crónica orientado al ámbito de la Atención Primaria. Las recomendaciones se basan en los ensayos realizados sobre terapia en IC y en los consensos y guías disponibles consultadas: ESC (European Society of Cardiology), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) así como las recomendaciones de la Prodigy (CKS: Clinical Knowledge Summaries). Otros aspectos más específicos, así como algunos temas controvertidos se abordarán en un boletín posterior.

Resumen

- Los medicamentos frecuentemente utilizados en el tratamiento de la IC son los diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), betabloqueantes (BB), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II), antagonistas de la aldosterona y digoxina (DG).
- Los **diuréticos** se utilizan en los distintos estadios de la IC, asociados al tratamiento establecido (IECA y BB generalmente), en caso de aparición de signos de congestión pulmonar o sistémica.
- Los **IECA** siguen siendo los fármacos de referencia en el tratamiento de la IC por disfunción ventricular sintomática o asintomática, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40-45% en cualquiera de los estadios.
- Los **BB** se deben utilizar en pacientes con IC estable y FEVI reducida, en clase II-IV de la NYHA, que reciban el tratamiento estándar (IECA con o sin diuréticos), excepto contraindicación.
- Los **ARA II** son una adecuada alternativa a los IECA en los pacientes que presenten intolerancia a los mismos (tos, angioedema).
- La espirolactona (**ESP**) se utiliza en la IC severa (clase III-IV de la NYHA), con disfunción sistólica, siempre en asociación con el tratamiento estándar (IECA, BB y diuréticos).
- Los BB, IECA y ARA II siempre se inician a dosis bajas y se aumentan posteriormente hasta alcanzar las dosis **objetivo**, por lo que se deben realizar titulaciones y monitorización de las mismas. La dosis de diuréticos se establecerá según el control sintomático.
- El uso de estos medicamentos para el tratamiento de la IC precisa monitorización de la función renal y electrolitos.

1 Concepto y clasificación

La IC es un síndrome que se caracteriza por la presencia de síntomas y signos de congestión pulmonar (disnea), sistémica (edemas) y/o de bajo gasto cardiaco (fatiga), atribuibles a una disfunción mecánica del corazón objetivada por ecocardiografía u otro método de diagnóstico por imagen^{1,2}.

Se pueden diferenciar dos tipos de IC: aguda y crónica. Este boletín se centrará en la IC crónica.

La medida para valorar la función ventricular es la FEVI, que diferencia los pacientes con función sistólica conservada de los que tienen disfunción cardiaca sistólica. Habitualmente, los pacientes con IC presentan disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) con una reducción de la FEVI <40-45%, que se refleja en alteraciones ecocardiográficas².

La IC diastólica presenta alteración del llenado ventricular por defecto en la elasticidad del ventrículo y FEVI conservada en reposo. Es más frecuente en los ancianos.

La IC sistólica se caracteriza por el deterioro de la función contráctil con FEVI disminuida y dilatación ventricular. La DSVI asintomática se considera un precursor de la IC crónica².

La mayoría de los ensayos se han realizado en pacientes con IC con DSVI y los resultados se extrapolan a los pacientes con IC por disfunción diastólica.

Una vez establecido el diagnóstico, los síntomas son fundamentales para clasificar la gravedad y deben ser monitorizados para controlar los efectos del tratamiento. Existe una débil relación entre los síntomas y la alteración de la función cardiaca, aunque sí se ha observado relación con el pronóstico, sobre todo si permanecen después del tratamiento².

En la clasificación de la IC se utilizan fundamentalmente dos escalas³:

- La clasificación funcional de la **New York Heart Association (NYHA)**, basada en síntomas de disnea, diferencia cuatro clases funcionales (I, II, III, IV). Es la que utilizan la **Sociedad Americana de IC (HFSA)**⁴ y la **Sociedad Europea de Cardiología (ESC)**².
- Otra, es la que sigue el **Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA)**⁵, basada en cambios estructurales u orgánicos y se diferencian cuatro estadios (A, B, C, D).

Estas dos clasificaciones no son excluyentes, sino complementarias. En la **Tabla 1** se recoge la correlación de ambas escalas.

Tabla 1. Clasificación de la IC

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NYHA (HFSA/ESC)	ESTADIOS DE IC* (ACC/AHA)
CLASE I: Sin limitaciones funcionales. La actividad física habitual no produce disnea, fatiga o palpitaciones.	ESTADIO B: Cardiopatía estructural pero sin signos ni síntomas de IC.
CLASE II: Limitación funcional ligera. Sin síntomas en reposo. Disnea, fatiga o palpitaciones con la actividad habitual.	ESTADIO C: Cardiopatía estructural con síntomas previos o actuales de IC.
CLASE III: Limitación funcional marcada. Sin síntomas en reposo. Síntomas con esfuerzos menores que los habituales.	
CLASE IV: Limitación funcional absoluta. Síntomas en reposo que se incrementan con la mínima actividad.	ESTADIO D: IC resistente que requiere intervenciones especializadas.

*Estadio A: Alto riesgo de desarrollo de IC

2 Estrategias preventivas de la IC

Las estrategias preventivas de la IC son fundamentales para retrasar o prevenir el desarrollo de la disfunción ventricular y de la IC. Si la disfunción cardiaca ya está establecida, los objetivos a conseguir son eliminar la causa subyacente de la misma (isquemia, sustancias tóxicas, alcohol, drogas, enfermedad tiroidea, etc), estabilizar la situación clínica

del paciente y mejorar su pronóstico.

En la **figura 1** se exponen una serie de medidas fundamentales a tener en cuenta en pacientes con IC o con riesgo de padecerla². Así mismo, en la **figura 2** se cita una relación de fármacos que se deben evitar o utilizar con precaución².

Figura 1.

MANEJO NO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA, CONSEJOS Y MEDIDAS GENERALES
<ul style="list-style-type: none"> - Educar a los pacientes y sus familiares sobre la enfermedad. - Control del peso: si se observa un aumento > 2 kg en 3 días, es preciso revisar la dosis de diuréticos. - Control del sodio y de la ingesta de líquidos, sobre todo en la IC avanzada, en la que se recomienda una ingesta de 1,5-2 l/día. - Moderar o evitar el consumo de alcohol. - Abandonar el hábito tabáquico. - Vacunación antigripal. - Programar el ejercicio físico y valorar el reposo en ciertas situaciones de IC: en IC desestabilizada, se recomienda reposo; sin embargo a los pacientes estables en clase II-III de la NYHA, se les recomienda realizar programas de ejercicio físico adecuados a su situación clínica. - Valorar programas de rehabilitación cardiaca.

Figura 2.

FÁRMACOS QUE SE DEBEN EVITAR O UTILIZAR CON PRECAUCIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - AINE e inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). - Antiarrítmicos clase I, excluyendo amiodarona. - Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem y derivados de la dihidropiridina de corta acción). - Antidepresivos tricíclicos. - Corticoides. - Terfenadina. - Macrólidos y antifúngicos.

3 Tratamiento farmacológico de la IC

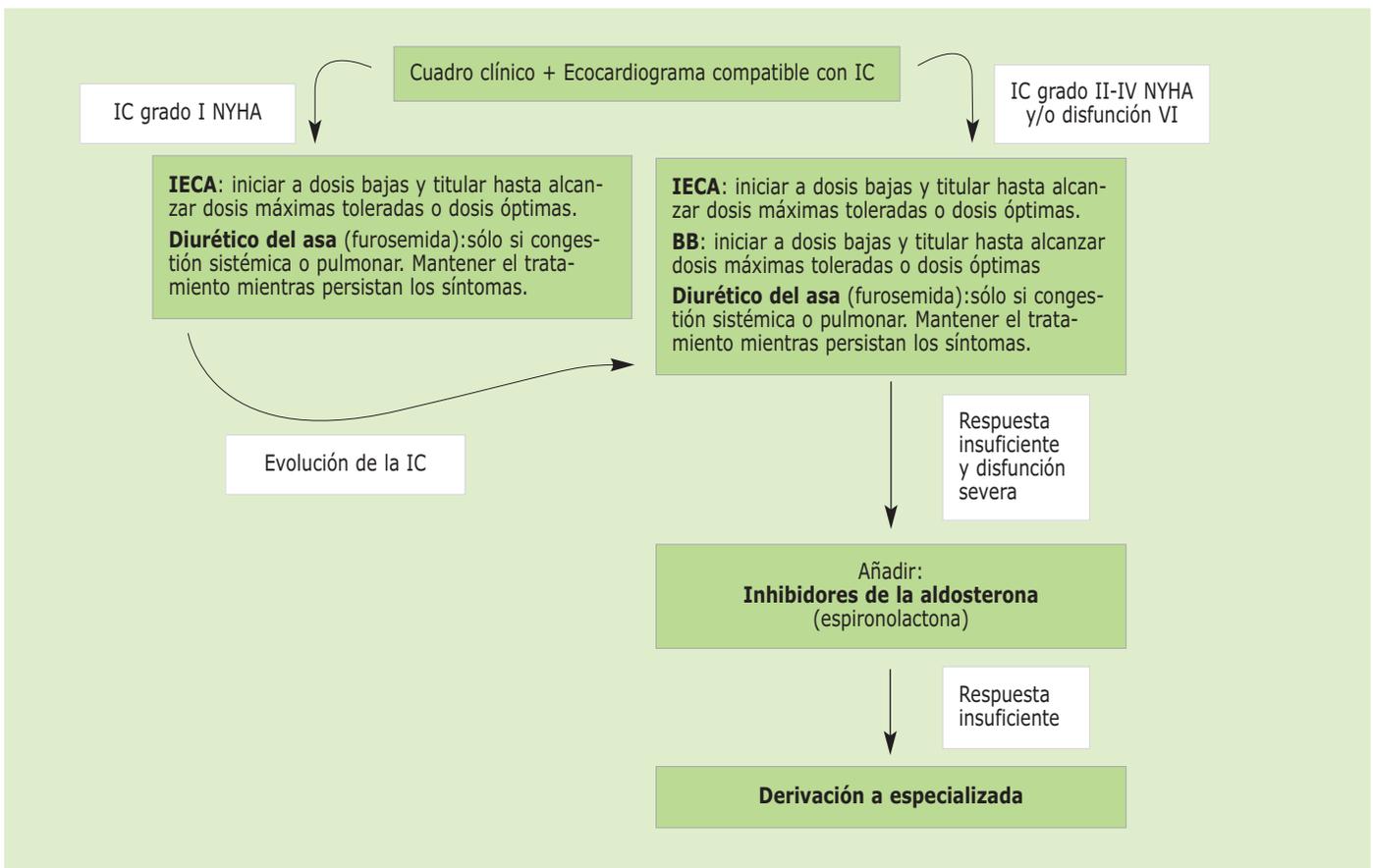
El tratamiento de la IC es escalonado, y se deben tener en cuenta tanto los síntomas congestivos como la evolución de la disfunción VI^{2,6,7,8} (figura 3).

- **Ante una sospecha de IC con presencia de síntomas congestivos**, hay que valorar el tratamiento con un diurético de asa mientras se espera el resultado ecocardiográfico.
- **Si se confirma el diagnóstico de DSVI**, se iniciará tratamiento con un IECA a una dosis baja, y se aumentará lentamente hasta llegar a la dosis óptima o máxima tolerada. En caso de continuar con síntomas congestivos, se mantendrá el diurético, aunque puede ser necesario re-

ducir la dosis del mismo. En IC grado II-IV de la NYHA, se añadirán BB al tratamiento establecido con IECA, con dosis iniciales bajas y aumentos progresivos hasta alcanzar la dosis óptima o máxima tolerada.

- **Si la evolución no es favorable y hay DV severa** (FEVI <35%), a pesar de que el paciente está tratado con las dosis máximas toleradas de IECA, BB y diurético, se considerará añadir antagonistas de la aldosterona (espironolactona).
- **Si el paciente continúa inestable** se recomienda derivación a atención especializada.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la IC



Criterios orientativos de derivación a Atención Especializada en la IC

CONSULTA ESPECIALIZADA*

Al Iniciar el tratamiento:

- **Ecocardiograma:** valoración etiológica y pronóstica
- PAS < 100 mm Hg
- Creatinina > 1,70 mg/dl
- Urea >70 mg/dl
- Potasio > 5,5 mEq/l
- Sodio < 130 mEq/l
- Requerimiento de dosis > 80 mg/día de furosemida

En el seguimiento del tratamiento:

- ICC **severa**
- **Complicaciones** asociadas (FA, angina estable, arritmias,...)
- IC debida a enfermedad valvular, disfunción diastólica, etc, ...
- IC que no responde al tratamiento
- Mujeres con IC embarazadas o que estén planeando un embarazo
- IC que no se pueda manejar desde la AP

Urgente:

Alteraciones analíticas bruscas (aumentos del 100% de creatinina o cifras > 4 mg/dl, potasio sérico > 6 mEq/l, etc)

CRITERIOS QUE INDICAN UN CONTROL ADECUADO DE LA ICC

- Mejoría de la clase funcional de la NYHA
- Ausencia de signos de congestión sistémica o pulmonar
- Ausencia de bradicardia o taquicardia desproporcionada (frecuencia cardiaca <50 ó >100 lpm)
- Control adecuado de la PA (PAS 90-130 mm Hg)
- Mejoría de los signos radiológicos
- Ionograma y perfil renal estables
- Mejoría de arritmias secundarias a la ICC

4 Diuréticos

- El tratamiento con diuréticos debe ser considerado en los pacientes con IC con disnea o edema, ya que mejoran los síntomas congestivos y producen un aumento de la capacidad de ejercicio^{2,6}.
- Se utilizan por vía oral, excepto en los casos urgentes de extrema gravedad, como el edema agudo de pulmón o en caso de IC refractaria.
- No existe suficiente evidencia que justifique que los diuréticos tiazídicos o los diuréticos de asa en monoterapia reduzcan la mortalidad por IC y aumenten la supervivencia. Por ello, se administrarán asociados a un IECA o al tratamiento establecido².
- Los diuréticos de asa son los más eficaces en el tratamiento sintomático en presencia de sobrecarga de líquidos².
- Si no se consigue un adecuado control de los signos de congestión, existen dos estrategias²:
 - Aumentar la dosis de diuréticos.
 - Combinar diuréticos de asa y tiazídicos

¿Qué diurético de asa utilizar?

El diurético de asa de elección es la **furosemida** por ser el de mayor experiencia de uso, mayor rapidez de acción y más evidencia, así co-

mo el de menor precio. Los descensos de potasio sérico y las hospitalizaciones por IC son similares con ambos fármacos. No existe evidencia para recomendar el uso de torasemida como diurético de primera línea en la IC².

¿A qué dosis?

Se debe iniciar a las dosis necesarias para el control de los síntomas y posteriormente ajustar hasta **dosis mínimas eficaces** según la sintomatología del paciente, sin provocar la deshidratación o ponerlo en riesgo de alteración renal o de hipotensión⁶. La dosis se puede ajustar según la sintomatología del paciente. Si se obtiene una respuesta excesiva (pérdida > de 5 Kg a la semana) o se observa deterioro de la función renal se considerará reducir la dosis. En caso de requerir dosis >80 mg/día de furosemida, valorar derivación a especializada⁸.

Seguridad de uso de diuréticos:

Es importante tener en cuenta las reacciones adversas que pueden producir los diuréticos y realizar una adecuada monitorización de los parámetros que se pueden alterar con el tratamiento^{2,8,10}.

REACCIONES ADVERSAS ¹⁰	MONITORIZACIÓN	PRECAUCIONES
<ul style="list-style-type: none"> - Hipokalemia - Hipotensión - Hiperuricemia - Hiperglucemia 	<p>Antes de la primera dosis, una semana después de cada cambio de dosis y posteriormente cada 6 meses⁸:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorar la función renal: urea, electrolitos y creatinina - Controlar la tensión arterial. <p>Los pacientes con edad avanzada pueden requerir un mayor control de estos parámetros, ya que las alteraciones hidroelectrolíticas se presentan con mayor frecuencia. En algunos casos, puede ser necesaria la modificación de la dosis o la suspensión transitoria del tratamiento.</p>	<p>No utilizar en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con gota. Si es imprescindible, valorar profilaxis con alopurinol¹⁰ - Tasa de Filtración Glomerular (TFG) <30 ml/min². <p>Vigilar la hipokalemia en pacientes tratados con digoxina⁸.</p>

Seguridad de los diuréticos: efectos adversos, monitorización y precauciones de uso

5 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Los IECA son el tratamiento principal de la IC. Existen evidencias de los beneficios de los IECA en pacientes con IC en cualquier clase funcional, con DSVI con o sin síntomas de IC, con FEVI <40%, y con o sin infarto de miocardio (IM) reciente^{2,6,8}.

Mejoran la capacidad funcional y la tolerancia al ejercicio y reducen el número de hospitalizaciones y la mortalidad^{2,11-15}.

En la **tabla 2** se muestran los resultados principales de los estudios realizados con diferentes IECA en el tratamiento de la IC. En un metaanálisis¹⁶ (n =12.763 pacientes, duración 35 meses de media), realizado con 5 de estos estudios, se confirmaron los resultados de los mismos: el número necesario a tratar para evitar una muerte (NNT) fue de 26 y el NNT para evitar un evento (Muerte/IM/ingreso por IC) fue de 14 a lo largo del periodo de estudio.

Antes de iniciar el tratamiento con IECA se debe valorar la dosis y la necesidad de tratamiento con diuréticos ya que en muchos casos es preciso reducir o retirar los mismos temporalmente (24 h). Se aconseja evitar los diuréticos ahorradores de potasio durante el inicio del tratamiento².

¿Qué IECA utilizar?

- Existen 10 IECA con la indicación autorizada para el tratamiento de la IC (captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril y zofenopril).
- Está descrito un efecto de clase (efecto común a los fármacos del grupo) para los IECA en el tratamiento de la IC. Los ensayos realizados con diferentes IECA en comparación con placebo muestran resultados similares².
- Los fármacos con mayor experiencia de uso en AP y de los que más evidencia se dispone por haber sido valorados en grandes ensayos de

larga duración son: captopril (SAVE, ELITE I, ELITE II, OPTIMAAL, VALIANT)^{11,17-20}, enalapril (SOLVD, CONSENSUS, RESOLVD)^{14,15,21,22}, lisinopril (ATLAS)^{23,24} y ramipril (AIRE)¹².

- En pacientes con IC sin IM previo, el fármaco más ensayado es el enalapril.
- La posología del captopril puede ser más incómoda (administración 3 veces al día) que otras alternativas¹⁰.
- Los IECA con EFG disponibles son: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril.

¿A qué dosis?

La dosis de los IECA no debe establecerse en función de los síntomas. Se recomienda iniciar con dosis bajas, e ir aumentando progresivamente (incrementos semanales) hasta conseguir dosis óptimas o máximas toleradas, que son las que han demostrado disminuir la mortalidad y los reingresos en los estudios de IC². En caso de intolerancia, las dosis intermedias también han demostrado cierta eficacia (ATLAS)²⁴. En la **figura 4** se muestran los aspectos fundamentales que conciernen a la seguridad de los IECA.

Posología de IECAS en IC

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis óptima
Enalapril	2,5 mg/día	20 mg/día (2 tomas)
Lisinopril	2,5 mg/día	30-35 mg/día
Ramipril	1,25-2,5 mg/día	10 mg/día (1 o 2 tomas)
Captopril	6,25-12,5 mg/8 h	25-50 mg/8 h

Figura 4. Seguridad de los IECA: reacciones adversas, monitorización y limitaciones

REACCIONES ADVERSAS ^{2, 10, 21,24,25}	HIPOTENSION									
<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión - Tos seca - Insuficiencia renal - Hiperkaliemia, angioedema, rash - Alteraciones del gusto. Pueden aparecer al inicio o durante el tratamiento, fundamentalmente con dosis altas y pueden llegar a su retirada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Si se producen mareos o confusión y no hay síntomas de congestión, conviene reducir la dosis de diurético, en caso de estar tratado con el mismo. - Es aconsejable retirar otros fármacos con acción vasodilatadora (nitratos, bloqueantes de canales de calcio,...) 									
MONITORIZACIÓN ^{2,7}	TOS									
<ul style="list-style-type: none"> - Control de la PA - Control de la función renal y electrolitos 1-2 semanas después de cada incremento de la dosis, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses de manera regular. - Derivar a atención especializada si PA <80 mm Hg, o si aumenta el potasio, urea y creatinina séricas a pesar de disminuir la dosis de IECA a la mitad. 	<ul style="list-style-type: none"> - La tos es un síntoma de edema pulmonar y puede indicar un empeoramiento en los pacientes con IC. - La tos seca por IECA ocasiona la retirada del tratamiento en limitadas ocasiones (0,5-1%). En estos casos, se recomienda cambiar al tratamiento con ARA-II. 									
LIMITACIONES	FUNCION RENAL									
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad vásculo-renal (estenosis bilateral de arterias renales) - Hipotensión severa (PA sistólica <80 mm Hg) - Hiperpotasemia (K > 5,5 mEq/l). 	<ul style="list-style-type: none"> - Son habituales ligeros aumentos de la urea, creatinina y potasio al inicio del tratamiento con IECA. En caso de deterioro sustancial, se aconseja suspender el tratamiento^{2,7}. - Es conveniente evitar el tratamiento concomitante con AINE, inhibidores de la COX, suplementos de potasio... 									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #D9EAD3;"> <th>Parámetro</th> <th>Incrementos aceptables</th> <th>Aumentos que sugieren retirada de IECA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Creatinina</td> <td style="text-align: center;"><50% ó <2,26 mg/dl</td> <td style="text-align: center;">▲100% ó >4 mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Potasio</td> <td style="text-align: center;">≤ 5.9 mEq/l</td> <td style="text-align: center;">≥ 6 mEq/l</td> </tr> </tbody> </table>		Parámetro	Incrementos aceptables	Aumentos que sugieren retirada de IECA	Creatinina	<50% ó <2,26 mg/dl	▲100% ó >4 mg/dl	Potasio	≤ 5.9 mEq/l	≥ 6 mEq/l
Parámetro	Incrementos aceptables	Aumentos que sugieren retirada de IECA								
Creatinina	<50% ó <2,26 mg/dl	▲100% ó >4 mg/dl								
Potasio	≤ 5.9 mEq/l	≥ 6 mEq/l								

Los **IECA** siguen siendo los fármacos de referencia en el tratamiento de la IC por disfunción ventricular sintomática o asintomática, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40-45% en cualquiera de los estadios.

Tabla 2. Ensayos clínicos principales con IECA en IC

IECA	ENSAYO CLÍNICO	Nº y característica de pacientes	Mortalidad Global	Variable combinada (muerte, IC resistente/severa, reinfarto o ictus)	Mortalidad CV	Muerte súbita	Muertes/ Hospitalización por empeoramiento de la IC
CAPTOPRIL	SAVE ¹¹ (1992) vs placebo	- n= 2.231 - DSVI** tras IAM - FEVI ≤ 40%	20% vs 25%	40% vs 32%	17% vs 21%	9% vs 11%	
RAMIPRIL	AIRE ¹² (1993) vs placebo	- n= 2.006 - IC tras IAM - NYHA II-III	17% vs 23%	28% vs 34%			
TRANDOLAPRIL	TRACE ¹³ (1995) vs placebo	- n= 1.749 - DSVI después de IAM - FEVI ≤ 35%	35% vs 42%		26% vs 33%	12% vs 15%	
ENALAPRIL	SOLVD ¹⁴ Prevention (1992) vs placebo	- n= 4.228 - DVI asintomática - sin tto previo de IC - FEVI ≤ 35%	No diferencias		No diferencias		30% vs 39% *
	SOLVD ¹⁵ Treatment (1991) vs placebo	- n= 2.569 - NYHA II-III - FEVI ≤ 35%	35% vs 40%		31% vs 36%		48% vs 57%

* La diferencia encontrada en este estudio fue para la variable muerte o IC, no para hospitalizaciones por IC, dado que es un estudio en pacientes asintomáticos con disfunción VI.

6 Antagonistas de receptores de la angiotensina (ARAII)

Los ARA-II mejoran la expectativa de vida y los síntomas en pacientes con IC y DSVI². No han demostrado ser superiores a los IECA (fármacos de referencia)²⁶. Son una alternativa adecuada en pacientes que presentan efectos indeseados o intolerancia a los IECA, fundamentalmente por aparición de tos seca^{5,6,8}.

Las precauciones, contraindicaciones y la necesidad de monitorización de electrolitos y función renal son comunes a los IECA^{5,6,8}.

Se han realizado diferentes estudios con ARA-II en la IC, algunos de ellos comparados con IECA y otros comparados con placebo. En la **tabla 3** se muestran los resultados de los principales ensayos y a continuación se analizan las conclusiones:

ARA-II vs IECA

En los ensayos principales que comparan los ARA II con IECAs en el tratamiento de la IC (**tabla 3**), los ARA II no han presentado ventajas en las variables de morbi-mortalidad ni en las hospitalizaciones:

- En pacientes sin IM previo: estudios ELITE-II¹⁸ (losartán vs captopril) y RESOLVD²² (candesartán vs enalapril).
- En pacientes con IM previo: estudios OPTIMAAL¹⁹ (losartán vs captopril) y VALIANT²⁰ (valsartán vs captopril vs valsartán+captopril).

Un estudio piloto (ELITE-I)¹⁷ con un número escaso de pacientes y de corta duración, mostró diferencias en la mortalidad a favor del ARA-II. Sin embargo, dicho estudio no estaba diseñado para valorar mortalidad como variable independiente, y además, tanto el ensayo confirmatorio

realizado posteriormente con mayor tamaño de muestra y duración (ELITE-II)¹⁸ como el resto de estudios posteriores descartaron la hipótesis obtenida en el ELITE-I¹⁷.

ARA-II vs placebo

- **Valsartán** no demostró beneficio en reducción de la mortalidad; sin embargo, sí se observaron diferencias en la variable combinada (muerte por cualquier causa, parada cardíaca con resucitación, hospitalización por IC, necesidad de inotrópicos o vasodilatadores intravenosos): RR=0,87 (0,77-0,97)²⁷.
- Se han realizado diversos estudios con **candesartán** en comparación con placebo, en diferentes situaciones:
 - En pacientes con FEVI >40%, candesartán no demostró ser mejor que placebo en mortalidad, ni en la variable combinada mortalidad cardiovascular (CV) o ingresos hospitalarios. Sólo se observó mejoría en la reducción de ingresos hospitalarios por IC²⁸.
 - En pacientes con FEVI ≤ 40% y con intolerancia a IECA, candesartán tampoco redujo la mortalidad (en comparación con placebo); sin embargo, sí se obtuvieron reducciones de la variable combinada mortalidad CV o ingresos hospitalarios, así como de cada una de ellas independientemente en el grupo tratado en comparación con placebo²⁹.
 - En pacientes en tratamiento con IECA y con FEVI ≤ 40%, la adición de candesartán mostró un beneficio en la reducción de la va-

Los **ARA-II** no han demostrado ninguna ventaja en morbi-mortalidad ni en ingresos hospitalarios en comparación con los IECA en el tratamiento de la IC; por ello, deben ser considerados como un tratamiento alternativo en caso de intolerancia a los IECA.

Tabla 3. Ensayos clínicos principales de ARA II en IC

Ara II	ENSAYO CLÍNICO	Nº y característica de pacientes	Mortalidad	Mortalidad CV	Ingresos Hospitalarios
				Mortalidad CV o ingresos Hospitalarios	
LOSARTAN	ELITE I ¹⁷ (1997) vs captopril	- n =722 - NYHA II-IV - FEVI ≤ 40 %	4.8% vs 8.7%		no diferencias
	ELITE II ¹⁸ (2000) vs captopril	- n= 3.152 - NYHA II-IV - FEVI ≤ 40%.	no diferencias	no diferencias	no diferencias
	OPTIMAAL ¹⁹ (2002) vs captopril	- n = 5.477 - IAM e IC o DVI - FEVI <35%	no diferencias	no diferencias	no diferencias
VALSARTAN	VALIANT ²⁰ (2003) vs captopril vs valsartán	- n= 14.703 - IAM complicado por DVI*, IC o ambos - FEVI ≤ 35%.	no diferencias	no diferencias	
	VAL-HEFT ²⁷ (2001) vs placebo	- n= 5.010 - NYHA II-IV - FEVI <40%	no diferencias		menos hospitalizaciones
CANDESARTAN	RESOLVD ²² (1999) vs enalapril	- n= 768 - NYHA II-IV - FEVI <40%	no diferencias	no diferencias	
	CHARM Preserved ²⁸ (2003) vs placebo	- n= 3.023 - NYHA II-IV - FEVI >40%	no diferencias	no diferencias	HR= 0.84 (0.7-1.00)
	CHARM Alternative ²⁹ (2003) vs placebo	- n =2.208 - NYHA II-IV - FEVI ≤ 40% - intolerancia a IECAs	no diferencias	21.6% vs 24.8%	20.4% vs 28.2%
	CHARM Added ³⁰ (2003) vs placebo	- n =2.548 - NYHA II-IV - FEVI ≤ 40% - Tratamiento concomitante con IECA	no diferencias	23.7% vs 27.3%	24% vs 28%
				33% vs 40%	
				38% vs 42%	

*DVI = Disfunción Ventricular Izquierda

riable primaria combinada (muerte CV o admisión hospitalaria por empeoramiento de la IC, así como en cada una de ellas por separado). Sin embargo, el número de muertes por cualquier causa en el grupo de candesartán fue similar al grupo tratado con placebo HR=0,89 (0,77-1,02)³⁰.

- Por otro lado, el estudio Charm Overall³¹ incluyó a todos los pacientes de los estudios realizados con candesartán citados anteriormente²⁸⁻³⁰. La población tan heterogénea del estudio limita la validez de los resultados.
- El tratamiento combinado de IECA y ARA-II en la IC es un tema controvertido, debido a los resultados contradictorios de los estudios realizados y a la mayor incidencia de efectos adversos detectados, por lo que se abordará con más profundidad en el siguiente boletín.

¿Qué ARA-II utilizar?

- Losartán, valsartán y candesartán son los ARA-II con indicación autorizada en el tratamiento de la IC.
- Valsartán y losartán son los que tienen mayor evidencia en el trata-

miento de la IC en pacientes con IM previo.

- El único ARA-II con presentación EFG es el losartán.

¿A qué dosis?

- Pacientes en tratamiento con IECA que presentan intolerancia: sustituir el IECA por ARA-II a una dosis con efecto similar.
- Pacientes que inician tratamiento con ARA-II (sin IECA previo): comenzar con dosis bajas e ir aumentando progresivamente hasta alcanzar dosis óptimas o máximas toleradas^{7,8,10}.

¿Qué reacciones adversas pueden aparecer?:

La mayoría de los efectos adversos de los ARA-II son comunes con los IECA: hipertensión, hiperkalemia, angioedema (que obliga a la supresión inmediata del tratamiento), etc. Sin embargo, la aparición de tos seca persistente solo se ha observado en el tratamiento con IECA, no con ARA-II^{7,8}.

Posología de ARA-II en IC

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis óptima
Candesartán	4 mg /día	32 mg/día
Valsartán	80 mg/día (2 tomas)	360/día (2 tomas)
Losartán	25 mg/día	50 mg/día

7 Beta-bloqueantes (BB)

Deben tratarse con BB todos los pacientes con IC en clase funcional II-IV de la NYHA con FEVI reducida, que reciban terapia estándar (IECA, con o sin diuréticos), salvo contraindicación. Los BB se deben iniciar cuando el paciente está estable y sin signos marcados de retención de líquidos. La mayoría de los estudios³²⁻⁴¹ (ver tabla 4) valoran la eficacia de los BB frente a placebo en pacientes con tratamiento estándar de la IC.

Una revisión de los estudios más relevantes mostró que los BB añadidos a los IECA ofrecen los siguientes beneficios⁴²:

- Reducción de la mortalidad por cualquier causa: NNT=29 (29 pacientes tratados durante 1 año para prevenir una muerte).
- Reducción de las hospitalizaciones por IC: NNT=25 (25 pacientes tratados durante 1 año para evitar 1 hospitalización).
- Mejoría del pronóstico de la enfermedad: NNT=19 (19 pacientes tratados durante 1 año para evitar un caso de empeoramiento de IC).

Resultados similares a los mostrados se habían observado en revisiones⁴³ y metaanálisis⁴⁴⁻⁴⁶ anteriores en el tiempo.

¿Qué BB utilizar?

- A diferencia de los IECA, los BB en la IC no tienen efecto de clase^{7,45}.
- En España, los BB con indicación autorizada para el tratamiento de la IC son: bisoprolol, carvedilol y nebivolol (sólo en ≥ 70 años).
- Carvedilol y bisoprolol han demostrado eficacia en estudios realizados en población general.
- Un metaanálisis⁴⁷ analizó el efecto de los BB en función de la edad de los pacientes, y no se observaron diferencias entre los grupos ($>$ y $<$ de 65 años). El único fármaco con un estudio específico en ancianos (≥ 70 años) con IC es el nebivolol⁴⁰; sin embargo, los resultados del estudio no muestran eficacia en reducción de la mortalidad total, aunque sí en la variable combinada muerte o ingresos hospitalarios HR=0,86 (0,74-0,99). Por todo ello, en la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar nebivolol como tratamiento de elección en ≥ 70 años en la IC.
- Carvedilol se comparó con metoprolol (tartrato) y mostró un beneficio superior en la reducción de mortalidad. Sin embargo, estos resultados no son extrapolables a nuestro ámbito, ya que en España, la formulación de tartrato de metoprolol no está disponible^{10,38}.
- Carvedilol y bisoprolol tienen presentaciones con diversas dosis (incluyendo dosis bajas), por lo que resulta sencillo realizar la escalada pro-

gresiva. Sin embargo, el nebivolol sólo tiene una presentación con dosis intermedias, por lo que requiere el fraccionamiento de los comprimidos hasta en 4 partes^{8,10}.

¿A qué dosis?

- Al igual que con los IECA y ARA-II, el tratamiento con BB se iniciará a dosis muy bajas y se irá aumentando muy lentamente hasta llegar a las dosis óptimas o máximas toleradas⁸.
 - Los incrementos se pueden plantear cada 1-2 semanas, siempre que la situación clínica sea estable. Sin embargo, tanto el aumento de dosis como la frecuencia de la escalada se debe individualizar en cada caso. La titulación lenta de las dosis conlleva menos riesgos de efectos adversos. Los pacientes ancianos o con IC severa necesitarán titulaciones más lentas⁹.
 - Entre un 20% y un 40% de los pacientes de los ensayos clínicos no alcanzaron las dosis objetivo. En este caso se administrarán las dosis máximas toleradas. Esto ocurre con frecuencia en los pacientes con PA baja⁴⁸.
 - La retirada de BB debe ser gradual, durante al menos dos semanas, con la escalada inversa a la utilizada para el aumento hasta llegar a la dosis de inicio, que se mantendrá durante unos días. Una retirada brusca puede empeorar la IC y aumentar el riesgo de infarto o muerte súbita. Sólo en caso de reacción adversa grave (broncoespasmo) se retirarán de forma inmediata⁴⁹.

Recomendaciones posológicas de BB^{7,8,10}

BB	Dosis inicial	Dosis óptima	Escalada de dosis
Bisoprolol	1,25 mg/día	10 mg/día	2,5/3,75/5/7,5/10
Carvedilol	6,25 mg/día (2 tomas)	<85 Kg: 50 mg/día (2 tomas) >85 Kg: 100 mg/día (2 tomas)	12,5/25/50/100
Nebivolol	1,25 mg/día	10 mg/día	2,5/5/10

Seguridad de uso de los BB

- Durante o después del periodo de regulación de la dosis se puede presentar un empeoramiento transitorio de la IC, hipotensión o bradicardia. Por ello, debe tenerse en cuenta²:
 - Monitorizar al paciente en busca de síntomas de fallo cardíaco, retención de líquidos, hipotensión y bradicardia sintomática.
 - Si persisten los síntomas de empeoramiento, se aconseja aumentar la dosis de diuréticos o de IECA y reducir temporalmente la dosis de BB si fuera necesario.

- En caso de que aparezca hipotensión, primero se deben reducir o eliminar los vasodilatadores (antagonistas del calcio, nitratos...) y posteriormente reducir la dosis de BB si fuera necesario.
- En caso de bradicardia, disminuir la dosis o retirar los fármacos que reducen la frecuencia cardíaca (digoxina, amiodarona). Sólo se debe reducir la dosis de BB en caso necesario.
- Siempre se debe considerar reintroducir y/o aumentar la dosis de BB cuando el paciente se estabilice.

Reacciones adversas	Monitorización	Precauciones
Bradycardia, hipotensión, broncoespasmo, síntomas congestivos y fatiga, disfunción sexual, hiperglucemia, cefalea, mareo, ojo seco, etc	Control de hipotensión, bradicardia y edemas	Pacientes con asma y EPOC (riesgo de broncoespasmo). Pacientes diabéticos (riesgo de enmascarar hipoglucemias)

Seguridad de los BB: reacciones adversas, monitorización y precauciones de uso^{2,8}

Los **BB** se deben utilizar en pacientes con IC estable y FEVI reducida en clase II-IV de la NYHA que reciban el tratamiento estándar (IECA con o sin diuréticos), excepto contraindicación.

Tabla 4. Ensayos clínicos principales con BB en IC

B B	ENSAYO CLÍNICO	Nº y características de los pacientes	Mortalidad	Mortalidad CV	Ingresos Hospitalarios
				Mortalidad CV o ingresos Hospitalarios	
BISOPROLOL	CIBIS-I ³³ (1994) vs placebo	- n= 641 - NYHA III-IV - FEVI <40%	no diferencias		28% vs 33%
	CIBIS-II ³⁴ (1999) vs placebo	- n =2.647 - NYHA III-IV - FEVI ≤ 35%	12% vs 17%	9% vs 12%	33% vs 39%
CARVEDILOL	US HF ³⁵ (1996) vs placebo	- n =1.094. - NYHA II-IV - FEVI ≤ 35%	3,2% vs 7,8%	15.8% vs 24.6%	
	COPERNICUS ³⁶ (2001) vs placebo	- n =2.289 - NYHA III-IV - FEVI <25%.	11.4% vs 18.5%	37% vs 45%	
	CAPRICORN ³⁹ (2001) vs placebo	- n =1.959 - NYHA III-IV - FEVI ≤ 40%	12% vs 15%	11% vs 14%	no diferencias
	COMET ³⁸ (2003) vs metoprolol	- n = 3.029 - NYHA II-IV - FEVI ≤ 35%	34% vs 40%	29% vs 35%	*no diferencias
METOPROLOL	MDC ⁴¹ (1993) vs placebo	- n = 383 - NYHA II-III - FEVI <40%	no diferencias		28% vs 33%
	MERIT-HF ³² (1999) vs placebo	- n = 3.990 - NYHA II-IV - FEVI ≤ 40%	7,2% vs 11%	9% vs 12%	
NEVIBOLOL	SENIORS ⁴⁰ (2005) vs placebo	- n = 2.128 - ≥ 70 años - NYHA II-IV - FEVI ≤ 35%	no diferencias	no diferencias	31.1% vs 35.3%
METANALISIS	BROPHY ⁴⁶ (2001)	- n =10.135 - 22 EC	OR= 0,65 (0,53-0,80)	OR = 0,64 (0,53-0,80)	
	KO ⁴² (2004)	- n =14.594 - 9 EC	RR = 0.73 (0.62-0.85) NNT 29 año	RR = 0.74 (0.66-0.83) NNT 25 año	

* El ensayo COMET, la variable combinada corresponde a mortalidad total o ingresos hospitalarios por todas las causas y no presenta diferencias significativas.

8 Antagonistas de la aldosterona

- Se debe considerar el tratamiento con antagonistas de la aldosterona en los pacientes con IC grado III-IV de la NYHA, con disfunción VI severa, que estén en tratamiento con IECA, BB y diuréticos^{2,6}.
- No existe evidencia que justifique la utilización de antagonistas de la aldosterona en pacientes con IC leve y por tanto, no está recomendada en este tipo de pacientes^{2,6}.
- Dado el mecanismo similar de estos fármacos con los IECA y ARA-II (inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona), es preciso una monitorización cuidadosa del K y función renal cuando se asocian dos de estos fármacos. La seguridad y eficacia de la utilización de 3 de ellos concomitantemente (antagonista de aldosterona + IECA + ARA-II) no está probada y no se recomienda su uso⁶.

¿Qué antagonista de la aldosterona utilizar?

- Espironolactona es el único antagonista de la aldosterona con indicación autorizada para el tratamiento de la IC en todo tipo de pacientes con FEVI < 35% e IC III-IV. La eplerenona solo está autorizada en IC

en pacientes con IM previo.

- Espironolactona ha demostrado disminuir la mortalidad y los ingresos hospitalarios, así como mejorar los síntomas en pacientes en estadio III-IV que recibían el tratamiento estándar de la IC^{50,51} (ver **tabla 5**).
- Eplerenona reduce la morbilidad y mortalidad en pacientes con IM complicado por disfunción ventricular izquierda e IC⁵².
- La mayoría de los efectos adversos de ambos fármacos son comunes (hiperpotasemia, alteración de la función renal). La ginecomastia sólo se ha asociado al uso de espironolactona, no a eplerenona.

¿A qué dosis?

- Se recomienda iniciar el tratamiento con espironolactona a dosis bajas (12,5-25 mg). La dosis de mantenimiento habitual en pacientes con terapia estándar de IC es 25 mg/día. Si se precisa, se puede aumentar hasta 50 mg/día siempre que no haya hiperpotasemia. En caso de hiperpotasemia se recomienda reducir la dosis a 25 mg a días alternos^{6,53}.

Reacciones adversas	Monitorización	Precauciones
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperkalemia - Disfunción renal - Ginecomastia (con espironolactona) 	<ul style="list-style-type: none"> - Control de urea, creatinina y electrolitos periódicamente (al inicio, semanalmente hasta estabilizar los niveles del K y posteriormente cada 1-3-6 meses). - Si los niveles de K oscilan entre 5,5 y 5,9 mEq/l: reducir la dosis a la mitad. - Si el K alcanza niveles de 6 mEq/l o niveles de creatinina >2,3 mg/dl: interrumpir el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar el uso de antagonistas de la aldosterona en pacientes con hiperkaliemia o insuficiencia renal. - No utilizar suplementos de potasio. - Evitar el uso concomitante con AINE e inhibidores de la COX-II.

Seguridad de los antagonistas de la aldosterona: reacciones adversas, monitorización y precauciones de uso^{6,8}.

Espironolactona es el antagonista de la aldosterona de elección. El beneficio de **eplerenona** ha sido demostrado en pacientes con IC e IM previo, y puede ser el fármaco de elección en aquellos pacientes en los que la ginecomastia suponga una limitación importante.

Tabla 5. Ensayos clínicos relevantes de antagonistas de la aldosterona en IC

INHIBIDORES DE LA ALDOSTERONA	ENSAYO CLÍNICO	Nº y características de los pacientes	Mortalidad Global	Mortalidad CV	Muerte súbita	Ingresos por causas cardíacas	Ingresos por IC
ESPIRONOLACTONA	RALES ⁵⁰ (1999) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - n =1663 - NYHA III-IV - FEVI ≤ 35% 	35% vs 46%	27% vs 37%	10% vs 13%	32 % vs 40%	26% vs 36%
EPLERENONA	EPHESUS ⁵² (2003) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - n=6632 - DVI - FEVI ≤ 40% - Postinfartados (IM agudo complicado por DVI e IC) 	14% vs 17%	12% vs 15%		26% vs 30%	14% vs 19%

*DVI: Disfunción Ventricular Izquierda

9 La digoxina en la IC ^{6,8}

La digoxina se recomienda en la IC en las siguientes situaciones:

- Pacientes con IC en clase funcional III-IV y/o DSVI severa a pesar de la terapia con IECA, BB y diuréticos^{1,8}.
- Pacientes con fibrilación auricular (FA) y cualquier grado de IC, en asociación con la terapia estándar de IC⁸.

En la FA, la terapia combinada con digoxina y BB, logra una eficacia superior a la utilización de uno solo de ellos⁶.

El beneficio del tratamiento con digoxina es la reducción de los ingre-

sos hospitalarios; no se han observado reducciones de mortalidad^{6,54,55}.

¿A qué dosis?

- La dosis diaria debe ser de 0,125-0,25 mg/día si la creatinina sérica está en el rango normal. En pacientes mayores o con la función renal alterada, se deben utilizar bajas dosis: 0,0625-0,125 mg^{8,10}.
- En la actualidad, se recomiendan niveles séricos de digoxina de 0,5-0,9 ng/ml⁵⁶.

Agradecimientos:

Javier López Díaz (Cardiólogo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid)

Bibliografía

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
2. Grupo de Trabajo de la IC Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1062-92.
3. Uddin N, Patterson JH. Current Guidelines for Treatment of Heart Failure: 2006 Update. *Pharmacotherapy* 2007;27:125-75.
4. Adams KF, Linderfeld J, Arnold JMO, et al. Executive Summarie: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006;12:10-38.
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. Actualización de las directrices del ACC/AHA de 2005 para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en el adulto. *Circulation* 2005;112:1825-55.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. A national clinical guideline 2007;95. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 5. 2003. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
8. Heart Failure. Prodigy Guidance [actualizado Mayo 2006]. Disponible en: http://www.cks.library.uk/heart_failure
9. Furosemide. *Drugdex Drug Evaluations*. Micromedex® 2007.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid;2007.
11. Pfeiffer MA, Braunwald E, Moya LA, 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 Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
12. 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;342:821-28.
13. Kober L, Torp-Pedersen CH, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
14. The SOLVD investigators. Effects 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.
15. 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.
16. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
17. Pitt B, Segal R, Martínez FA, et al. 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.
18. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. 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.
19. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
20. Pfeiffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction or Both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
21. The CONSENSUS trial study group " Effects of enalapril in severe congestive heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival (CONSENSUS)" *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
22. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al, for the RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056-64.
23. Majumdar S, McAlister F, Cree M, et al. Do evidence-based treatments provide incremental benefits to patients with Congestive Heart Failure already receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors? A secondary Analysis of one-year outcomes from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) Study. *Clinical Therapeutics* 2004;26:694-703.
24. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-18.
25. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J Med* 1998;19:481-9.
26. Jong P, Demers C, McKelvie R, et al. Angiotensin receptor blockers in Heart Failure : meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:463-70.
27. Cohn JN, Tognoni G. A randomised trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
28. Yusuf S, Pfeiffer M, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
29. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM Alternative. *Lancet* 2003;362:772-76.
30. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Lancet* 2003;362:767-71.
31. Pfeiffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall Programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
32. Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.
33. CIBIS Investigators and Committees. A randomised trial of beta-blockade in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol Study I (CIBIS-I). *Circulation* 1994; 90:1765-73.
34. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Lancet* 1999;353:9-13.
35. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
36. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
37. BEST Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
38. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
39. The CAPRICORN investigators. Effects of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction. *Lancet* 2001;357:1385-90.
40. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. 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.
41. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy; Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441-46.
42. Ko D, Hebert P, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with Heart failure. A quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2004;164:1389-94.
43. Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:560-65.
44. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:27-34.
45. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:1184-91.
46. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure: a bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60.
47. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, et al. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of > 12000 patients in large-scale clinical trials. *Am J Cardiol* 2005;95:896-8.
48. Anthonio RL, Van Veldhuisen DJ, Breckland A, et al. Beta-blocker titration failure is independent of severity of heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:509-12.
49. National Prescribing Service. Rational Assessment of Drugs and Research. Metoprolol Succinate controlled-release (Toprol-XL) for heart failure. 2004. Disponible en: <http://www.npsradar.org.au>
50. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spiroactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
51. The RALES Investigators. Effectiveness of spiroactone added 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;78:902-7.
52. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
53. Aldactone® Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento. Disponible en: <http://www.agemed.es>
54. The Digitalis Investigation Group. The effects of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
55. The Digitalis Investigation Group. Rationale, design, implementation, and baseline characteristics of patients in the DIG trial: a large, simple, long term trial to evaluate the effect of digitalis on mortality in heart failure. *Control Clin Trials* 1996;17:77-97.
56. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalisation in heart failure: a comprehensive post hoc analysis on the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;27:178-86.