



Consenso

Sociedad Uruguaya de Cardiología

Segundo Consenso Uruguayo de Insuficiencia Cardíaca

(Primera parte)

Participantes

Alagia, Francisco • Unidad de Cuidados Intensivos • CIMA

Álvarez Rocha, Alfredo • Director. Departamento de Hipertensión • IMPASA

Amonte, Pedro • Director. Departamento de Emergencia • Asociación Española

Arias, Laura • Programa de Asistencia Domiciliaria • Asociación Española

Artucio, Hernán • Ex Profesor de Medicina Intensiva • Facultad de Medicina

Bagattini, Juan Carlos • Profesor de Clínica Médica • Facultad de Medicina

Besada, Enrique • Director. Servicio de Cardiología • Casa de Galicia

Bigalli, Daniel • Servicio de Cirugía Cardíaca • Casa de Galicia

Casanyes, Daniel • Director. Unidad de Cuidados intensivos • Comero • Rocha

Chafes, Daniel • Unidad de Cuidados Intensivos de Cirugía Cardíaca • Asociación Española

Cirimello, Francisco • Gremeda • Artigas

Dighiero, Graciela • Clínica Prof. Jorge Dighiero • Montevideo

Estable, Héctor • Director. Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca

Kuster, Fernando • Profesor Agregado • Depto. de Cardiología • Facultad de Medicina

Layerle, Bernardo • Profesor Adjunto de Clínica Médica • Facultad de Medicina

Lluberías, Ricardo • Profesor Adjunto • Depto. de Cardiología • Facultad de Medicina

Manfredi, J. Anibal • Profesor Adjunto • Depto. de Cardiología • Facultad de Medicina

Olaizola, Hugo • Centro de Asistencia Médica • Salto

Ongay, Justo • Asociación Médica de Rivera

Omaechea, Gabriela • Clínica Médica • Hospital Pasteur

Pascal, Gabriela • Ex Asistente Interina de Cardiología

Pereyra, Juan José • CASMU • Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular

Picarelli, Dante • Servicio de Cirugía Cardíaca • Hospital Italiano

Pini, Hugo • Amedrin • Fray Bentos

Pizzano, Nelson • Depto. de Ecocardiografía • Servicio de Cardiología • Casa de Galicia

Real, Julio • Servicio de Neumología

Romero, Carlos • Profesor. Departamento de Cardiología • Facultad de Medicina

Rucks, J. Alberto • Director. Servicio de Cardiología • Hospital Maciel

Russo, Nicolás • Servicio de Cirugía Cardíaca • Casa de Galicia

Salveraglio, Carlos • Profesor de Clínica Médica • Facultad de Medicina

Sandoya, Edgardo • Servicio de Cardiología • Asociación Española

Santucci, Rosario • Servicio de Cardiología • Hospital Italiano

Senra, Hugo • Director. Servicio de Cardiología • Asociación Española

Spera, Enrique • Servicio de Cardiología • Hospital Central de las FFAA

Stanham, Roberto • Servicio de Cirugía Cardíaca • INCC

Stefanski, Hugo • Médico Colaborador • Clínica Médica C

Valentini, Gustavo • Servicio de Cardiología • Asociación Española

Vázquez, Horacio • Servicio de Cardiología • Asociación Española

Vignolo, Gustavo • Profesor Adjunto • Depto. de Cardiología • Facultad de Medicina

Comité de Redacción: Romero, Carlos; Salveraglio, Carlos, Sandoya, Eduardo; Senra, Hugo

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Metodología	3
3. Fisiopatología	3
4. Errores comunes en el manejo	5
- Errores en el diagnóstico	
- Errores en la evaluación	
- Errores en la conducción terapéutica	
5. Prevención de la IC	5
6. Evaluación inicial	6
- Anamnesis	
- Examen físico	
- Pruebas diagnósticas	
- Evaluación de la función respiratoria	
- Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	
7. Tratamiento	8
7.1. Estilo de vida	
- Régimen dietético	
- Educación	
- No-Cumplimiento	
- Ejercicio	
7.2 Tratamiento farmacológico	
- Diuréticos	
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)	
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	
- Hidralazina + dinitrato de isosorbide	
- Digoxina	
- β -bloqueantes	
- Anticoagulantes	
- Antiarrítmicos	

I. INTRODUCCIÓN

Definición:

La **insuficiencia cardíaca (IQ)** es un síndrome clínico caracterizado por:

- 1) signos y síntomas de sobrecarga de volumen líquido en los vasos sanguíneos y en el intersticio que incluyen: dificultad respiratoria, estertores pulmonares y edemas.
- 2) manifestaciones de perfusión tisular inadecuada como fatiga y mala tolerancia al ejercicio.

Incidencia y prevalencia:

Esta afección constituye un problema mayor de salud pública en los países desarrollados. Tanto la prevalencia como la incidencia de la IC aumentan con la edad. En menores de 65 años la incidencia es de 1/1.000 hombres por año y 0,4/1.000 mujeres al año; por encima de los 65 años la incidencia es de 11/1.000 y 5/1.000 en hombres y mujeres respectivamente⁽¹⁾.

En nuestro país los datos al respecto son fragmentarios, pero la IC también constituye un problema de importancia. La prevalencia sería de 17,6/1.000 pacientes asistidos y la incidencia se situaría en 4,6/1.000 pacientes asistidos? En una institución mutual de Montevideo se registraron 370 intemaclones por 100.000 adultos durante el año 1999 (P Amante, comunicación personal).

Etiología:

En todo el mundo la IC es un problema creciente, y se estima que lo seguirá siendo a menos que se logre prevenir su desarrollo mediante el óptimo manejo de la hipertensión arterial y la prevención de la cardiopatía isquémica, sus dos principales causas. Luego de controlada la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda permanece siendo un factor de riesgo para su desarrollo⁽¹⁾. Otra forma habitual de presentación es la rniocardiopatía dilatada idiopática.

Pronóstico:

El pronóstico de la IC es malo, con una mortalidad a 5 años entre 26-75%⁽¹⁾ siendo en muchos casos superior a la del cáncer. Hasta el 16% de los pacientes con IC

son readmitidos luego del primer ingreso. La muerte súbita debida fundamentalmente a arritmias es responsable del 25-50% de las muertes.

Alcance:

El 2° Consenso Uruguayo de Insuficiencia Cardíaca tiene el valor de una guía para los clínicos y contiene recomendaciones concernientes a la evaluación y el cuidado del paciente ambulatorio con IC, fundamentalmente con disfunción sistólica. Habrá sólo referencias a la disfunción diastólica y a la falla aguda del corazón, ya que éstas son consideradas entidades nosológicas diferentes.

Esta guía está destinada a todos aquellos profesionales de la salud que tratan pacientes con IC: médicos de familia, médicos generales, internistas, cardiólogos y cirujanos cardíacos, así como a otros profesionales de la salud interesados en el tema.

Se aconseja la consulta especializada cuando el paciente se mantiene sintomático a pesar del tratamiento presuntamente apropiado, experimenta efectos adversos por la medicación o requiere procedimientos invasivos.

2. METODOLOGÍA

Este consenso se elaboró realizando una actualización del primer consenso de IC de la Sociedad Uruguaya de Cardiología (www.suc-uruguay.org/consenso_insuficiencia.htm) al que se agrega un capítulo sobre IC aguda.

Para su realización se establecieron grupos de trabajo referidos a los diferentes aspectos incluidos, cada uno de los cuales realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva entre 1997 y junio de 2000. Asimismo se tuvo en cuenta lo publicado en una publicación Basada en Evidencia⁽³⁾.

La información obtenida fue presentada al plenario en una sesión de trabajo para su análisis crítico, sobre la base de la cual cada grupo elaboró su propuesta para el documento. En una nueva jornada fueron presentadas dichas propuestas y se dio forma final al consenso.

El Comité de Redacción dio formato definitivo al texto.

Se califican las recomendaciones, al igual que en el 1er consenso de IC en⁽⁴⁾:

- **Clase I** existe acuerdo en realizarlas
- **Clase II** probablemente indicadas pero sin acuerdo unánime en su indicación
- **Clase III** existe acuerdo en no realizarlas.

Asimismo se hace referencia al tipo de evidencia en que se basa la recomendación, para lo cual se emplea el siguiente esquema:

- **A** evidencia sólida, proveniente de revisión de estudios clínicos randomizados (ECR)
- **B** evidencia débil, derivada de otro tipo de estudios
- **C** opinión de expertos.

Los fármacos y dosis que se recomiendan en cada caso son los empleados en los ensayos clínicos que se citan como referencia para formular esa recomendación.

En un capítulo final se aborda todo aquello que hoy constituye la investigación de punta y que, cuando la evidencia acumulada sea suficiente, formará parte de nuestro arsenal diagnóstico-terapéutico, o por el contrario, pasará a ser parte del anecdótico.

3. FISIOPATOLOGÍA

La IC por disfunción sistólica es un complejo síndrome caracterizado por congestión circulatoria sistémica y progresiva activación de los sistemas neuroendócrinos.

La comprensión de estos fenómenos ha pasado por varias etapas que han definido diferentes modelos fisiopatológicos con una profunda repercusión sobre el manejo de los instrumentos terapéuticos.

El modelo tradicional encara la IC como un trastorno puramente mecánico, donde la falla contráctil del corazón condiciona una disminución del flujo sanguíneo renal con la consiguiente retención hidrosalina. Esta expansión volumétrica no puede ser manejada por el corazón lo que lleva a la elevación de las presiones venosas y al desarrollo del cuadro clínico.

En la década del '70 se agregó a esto la comprensión de que la vasoconstricción periférica arterial y venosa compensadora es un fenómeno deletéreo que colabora a un progresivo deterioro del corazón y al compromiso del flujo san-

guíneo a los órganos periféricos, lo que a su vez ocasiona mayor retención hidrosalina.

El tratamiento de la IC según este modelo hemodinámico con fármacos inotrópicos, diuréticos y vasodilatadores directos, consigue aliviar los síntomas del paciente, mejorar los parámetros de función sistólica, pero no consigue prolongar la vida. Paradójicamente algunas medidas que consiguen mejorar los parámetros hemodinámicos y alivio sintomático, empeoran el pronóstico vital (ej.: inotrópicos, β -adrenérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa).

Más recientemente afloró el concepto del modelo neurohormonal de la IC. Este se basa en la comprensión de que diversos mecanismos compensatorios neurohormonales activados por la falla cardíaca contribuyen grandemente a los síntomas y principalmente a la progresión de la enfermedad. (Cuadro 1)

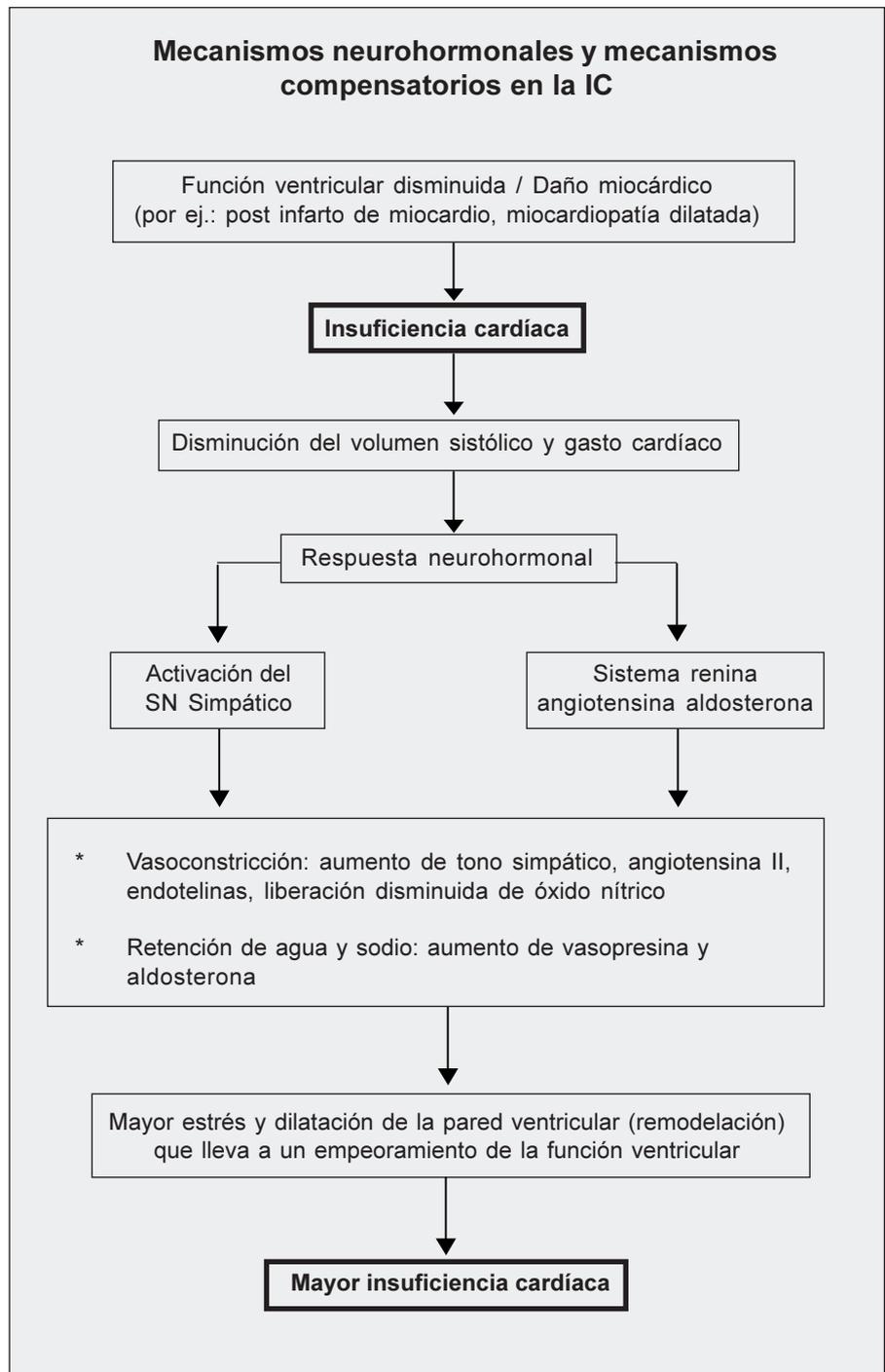
El modelo neurohormonal contempla:

1. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), que da lugar a vasoconstricción renal y sistémica a través de la angiotensina II, incremento en la liberación de noradrenalina y aumento de la secreción de aldosterona. Adicionalmente la angiotensina II tiene efecto deletéreo directo sobre el miocito y contribuye a la disfunción endotelial.
2. El sistema nervioso simpático, activado crónicamente por vía refleja, incrementa el tono arterial y venoso, aumentando pre y postcarga, aumenta la actividad del sistema RAA y tiene un efecto tóxico directo sobre el miocito, asociándose con apoptosis y necrosis focal. (Cuadro 2)

El tratamiento enfocado a corregir la activación neurohormonal a través de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), algunos β -bloqueantes y los antagonistas de la aldosterona ha logrado por primera vez reducir la mortalidad en la IC.

Existen además otros mecanismos neurohormonales compensatorios que engloban a los péptidos natriuréticos, hormona antidiurética y endotelinas sobre los cuales se investiga actualmente la posible intervención terapéutica.

La existencia de estos modelos ha llevado recientemente a diferenciar dos tipos o patrones de activación neurohormonal:

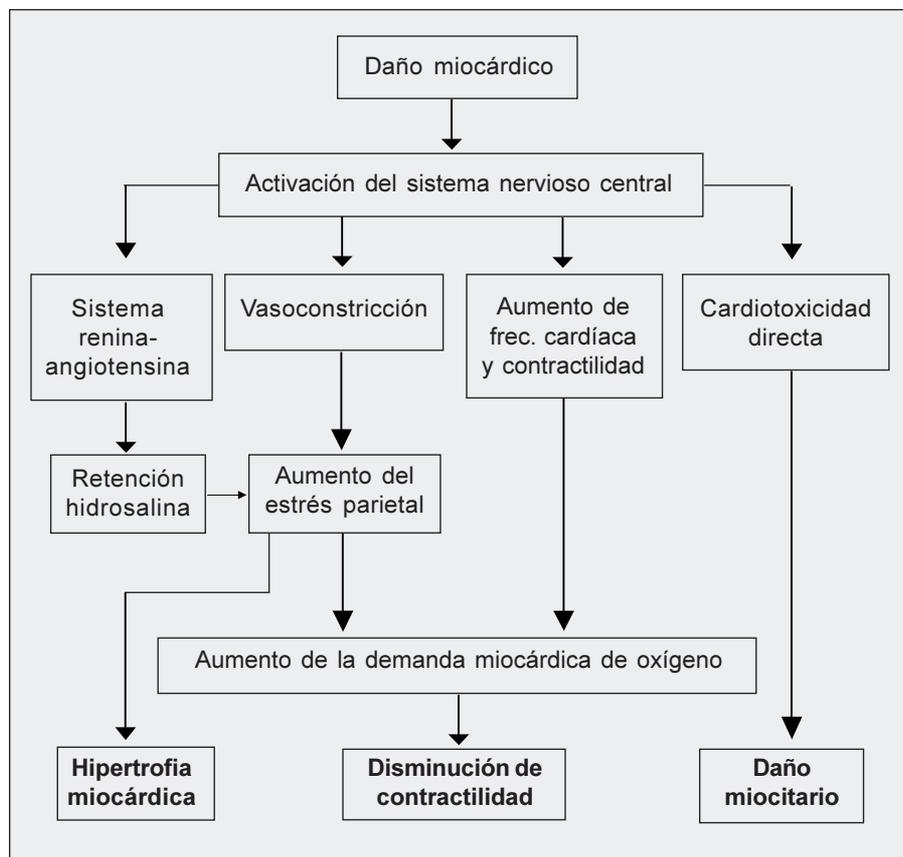


Cuadro 1

- a. Disfunción ventricular asintomática del ventrículo izquierdo - situación en la cual existen solamente concentraciones elevadas de renina y noradrenalina
- b. IC congestiva - en donde se constata el patrón completo de activación neu-

rohormonal sumado a citoquinas y prostaglandinas.

Cada uno de estos patrones podría beneficiarse con diferentes intervenciones terapéuticas como se verá en el desarrollo del capítulo de tratamiento.



Cuadro 2

4. ERRORES COMUNES EN EL MANEJO

Errores en el diagnóstico

El diagnóstico de IC, aparentemente muy fácil de realizar, constituye un importante problema en la asistencia real en todo el mundo⁽⁶⁾.

Ante la sospecha clínica fundada de IC un ecocardiograma podrá establecer o descartar el diagnóstico de la enfermedad.

Existen diferentes causas de error en el diagnóstico, las mismas pueden ser divididas en:

- * El paciente tiene otra enfermedad y no IC, siendo esta respiratoria (EPOC, TEP, intersticiopatías, etc.), anemia, obesidad, edema renal, hipoproteinémico o por insuficiencia venosa crónica, disfunción tiroidea, disnea o fatigabilidad sin causa orgánica
- * El paciente tiene IC y no se la diagnostica porque no tiene síntomas (IC latente), porque se intrinca con las anteriores, porque el examen es normal en reposo y no se realizan otros estu-

dios (ecocardiograma o ventriculografía radioisotópica), porque no se la investiga en situaciones en que es altamente probable (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, alcoholismo, disfunción tiroidea, nefropatía, etc.), porque su presentación clínica es atípica (ancianos, discapacitados, etc.)

* Solamente se realiza diagnóstico de IC y no investiga la etiología de la misma (cardiopatía isquémica, cardiopatía hipertensiva, miocardiopatía, etc.)

Errores en la evaluación

Suelen cometerse errores por no evaluar la severidad de la IC por la clínica, determinando la clase funcional, por no medir la FEVI, no realizar estudios tendientes a establecer el mecanismo fisiopatológico, utilizar en forma incorrecta (por exceso o defecto) los métodos diagnósticos, y por utilizar estudios paraclínicos y no la valoración clínica de la capacidad funcional como criterio evolutivo.

Errores en la conducción terapéutica

Los que pueden ocurrir en el tratamiento no farmacológico, como por ejemplo no informar al paciente sobre la naturaleza crónica de la enfermedad y de la importancia del cumplimiento de todas las medidas terapéuticas, no enfatizar la importancia del ejercicio programado y no evaluar la repercusión psicosocial, familiar y laboral de la enfermedad y su tratamiento

Asimismo ocurren errores en el tratamiento farmacológico por uso inadecuado de la digoxina, utilizar dosis insuficientes o excesivas de diuréticos, utilizar dosis inadecuadas (en general insuficientes) de IECA, utilizar en forma innecesaria drogas depresoras (bloqueantes de los canales de calcio), no realizar tratamiento etiológico (revascularización miocárdica, antihipertensivos, reemplazo valvular, sustitución hormonal, etc.)

5. PREVENCIÓN DE LA IC

Mantener la PA por debajo de 140/90 mmHg en los pacientes hipertensos. Controlar en forma adecuada todos los factores de riesgo en aquellos con riesgo elevado de cardiopatía isquémica.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo A

Errores comunes en el manejo

Errores en el diagnóstico

- El paciente tiene otra enfermedad y no IC
- El paciente tiene IC y no se la diagnostica
- No se investiga la etiología de la IC

Errores en la evaluación

Errores en la conducción terapéutica

La forma de prevenir la IC es controlando las principales causas de su desarrollo: hipertensión arterial y cardiopatía isquémica⁽⁷⁾. Esto implica que se debe tratar de obtener cifras de PA <140/90 mmHg en todos los hipertensos, independientemente de la edad del paciente y de que se trate de hipertensión sistólica y/o diastólica. En pacientes diabéticos estas cifras deberían ser inferiores a 130/85 mmHg.

El riesgo de padecer un evento isquémico cardiovascular se asocia al riesgo cardiovascular global que posee el individuo. En aquellos con riesgo global alto, debe realizarse el control adecuado de todos los factores de riesgo para de esa forma prevenir el desarrollo de la cardiopatía isquémica⁽⁸⁾.

Los pacientes asintomáticos con FEVI <40% deben recibir IECA para disminuir la posibilidad de que desarrollen IC clínica.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo A

En los pacientes que han presentado un IAM y desarrollan disfunción sistólica es posible retardar o prevenir la progresión a la IC sintomática, tal cual mostró el estudio SAVE. En éste, los pacientes con FEVI <40% tuvieron menor mortalidad cuando fueron tratados con captopril⁽⁹⁾.

Ocasionalmente —en pacientes en estudio por soplo, cardiomegalia u otra causa— puede descubrirse disfunción ventricular izquierda. Estos pacientes también se benefician con los IECA. El estudio SOLVD de prevención mostró que 10 mg de enalapril 2 veces al día reducen el desarrollo de IC sintomática en pacientes con FEVI disminuida, pero sin síntomas de IC⁽¹⁰⁾.

6. EVALUACIÓN INICIAL

Todos los pacientes con disnea de esfuerzo, ortopnea o disnea paroxística nocturna deben ser evaluados para confirmar o descartar IC, excepto que del interrogatorio y el examen surja claramente que existe una causa no cardíaca para sus síntomas.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo B

Anamnesis

Síntomas sugestivos de IC

Los síntomas que habitualmente se ven en los pacientes con IC incluyen: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema de miembros inferiores, disminución de la tolerancia al esfuerzo y aumento brusco de peso atribuible a retención hidrosalina (2 o 3 kg en la última semana)

Muchos pacientes con deterioro severo de la función ventricular izquierda no tienen síntomas de IC. En una serie de pacientes con FEVI <40%, el 20% no tenía criterios clínicos de IC⁽¹¹⁾. En otra solamente el 42% de los pacientes tenía disnea de esfuerzo, a pesar de que de todos tenían FEVI <30%⁽¹²⁾.

Cuando se desarrolla la IC clínica, la disnea de esfuerzo habitualmente es el síntoma más precoz. Si bien la presencia de cualquiera de los síntomas listados más arriba es suficiente para pensar en IC, la ortopnea, la disnea paroxística nocturna y la disnea progresiva deben ser los que más nos orienten en tal sentido. Es muy difícil que los otros síntomas correspondan a IC si se dan aislados.

El antecedente de IAM, HA mal controlada u otra cardiopatía asociada a los síntomas precedentes sugiere fuertemente la presencia de IC.

Es importante tener en cuenta que los síntomas listados arriba no siempre se deben a IC. La disnea puede presentarse en afecciones respiratorias, obesidad, ansiedad, falta de entrenamiento, nefropatías que determinan sobrecarga hídrica, isquemia cardíaca e infecciones respiratorias agudas.

La disnea de esfuerzo es muy frecuente en portadores de EPOC e intersticiopatías pulmonares. Habitualmente, en estos casos es posible hacer el diagnóstico diferencial por la historia, el examen físico

y la radiografía de tórax.

La presencia de cardiomegalia en la radiografía de tórax apoya el diagnóstico de IC sistólica.

Examen físico

El examen físico puede brindar información importante, pero su sensibilidad no es muy alta, por lo que los pacientes que presenten síntomas sugestivos de IC deben ser estudiados mediante ecocardiograma, aunque no se encuentren signos físicos.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo C

La presencia de latido de punta desplazado, tercer ruido e ingurgitación yugular >4 cm con reflujo es virtualmente diagnóstica de IC en un paciente con síntomas compatibles.

El 3^{er} ruido es el signo más sensible y se encuentra en el 68% de los pacientes con FEVI <30%⁽¹²⁾.

La presencia aislada de estertores pulmonares o de edema periférico es un hallazgo relativamente inespecífico, y por tanto, no implica la necesidad de realizar un ecocardiograma si no existen síntomas, signos y hallazgos radiológicos que lo justifiquen.

Recomendación Clase II basada en evidencia Tipo B

Los estertores están presentes en sólo el 37% de los pacientes⁽¹¹⁾. Los edemas de miembros inferiores son un signo relativamente inespecífico, común en pacientes sin IC⁽¹³⁾. La causa más frecuente de edema periférico es la insuficiencia venosa, no la IC. También pueden provocarlos la trombosis venosa profunda, el uso de antagonistas cálcicos y la hipoalbuminemia, entre otras causas.

Signos sugestivos de IC

- Latido de punta lateralizado
- Taquicardia en reposo
- Tercer ruido
- Estertores pulmonares
- Altura de la ingurgitación yugular >4 cm por sobre el manubrio esternal con el paciente recostado a 45° y reflujo hepatoyugular
- Edema periférico

Estudios realizados en pacientes que van a ser sometidos a trasplante cardíaco muestran que los signos físicos están ausentes aún con presión capilar pulmonar tan elevada como 35 mmHg⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que en la evaluación de signos clínicos de IC existe mucha variabilidad intra e interobservador^(15,16).

Pruebas diagnósticas

Todos los pacientes con sospecha de IC deben ser estudiados con ecocardiograma doppler para evaluar la función ventricular izquierda. La ventriculografía radioisotópica (MUGA) también es adecuada para hacerlo, pero su disponibilidad en nuestro medio es limitada.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo B

La determinación de la función ventricular izquierda es fundamental en el manejo de estos pacientes. La historia, el examen físico, la radiografía de tórax y el ECG muchas veces no permiten distinguir entre disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (FEVI >40%). Un porcentaje muy elevado de pacientes con síntomas y signos de IC (hasta 50% en algunas series) tiene FEVI >50%⁽¹⁷⁾. Estos pacientes habitualmente tienen disfunción diastólica, valvulopatía o isquemia miocárdica intermitente⁽¹⁸⁾.

Si no se determina la FEVI, se pueden instituir tratamientos equivocados, por ejemplo digoxina en pacientes con función ventricular normal⁽¹⁹⁾. Por otro lado el uso de vasodilatadores puede empeorar la condición de un paciente con falla diastólica. No deben privarse de este estudio los pacientes añosos, por cuanto en este grupo de edad habitualmente es más difícil hacer el diagnóstico de IC, así como determinar si la falla es sistólica o diastólica.

La FEVI medida por ecocardiograma o MUGA se correlaciona bien con la determinada por ventriculografía angiográfica ($r = 0,88$ y $0,78$ respectivamente)⁽²⁰⁾. La ecocardiografía tiene buena reproducibilidad ($r = 0,89$) y precisión para medir la FEVI ($r = 0,78-0,89$)⁽²¹⁾.

La FEVI puede ser informada cuantitativamente (por ejemplo por el Método de Simpson) o cualitativamente (aumentada, normal, o leve, moderada o severa-

mente reducida). Esto último debería estar limitado a aquellos ecografistas con considerable experiencia y que, además, pueden comparar periódicamente su estimación visual con un método no ecocardiográfico⁽²²⁾.

El consenso recomienda el empleo de la ecocardiografía, pues esta técnica permite además estudiar la contractilidad sectorial y permitirá estimar la importancia de eventuales valvulopatías, así como de hipertrofia ventricular izquierda.

Debe indicarse radiografía de tórax, ECG, hemograma, ionograma, creatininemia, albuminemia y análisis de orina a todos los pacientes en los que se sospecha IC.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo B

La radiografía de tórax debe realizarse inicialmente. La presencia de cardiomegalia (índice cardiotorácico >50%) en pacientes sintomáticos es altamente sugestiva de IC, sobre todo si se acompaña de congestión venosa pulmonar⁽²³⁾. Por otro lado, la Rx puede ayudar a distinguir la IC de otras causas de disnea, como afecciones pulmonares y valvulopatías calcificadas.

El ECG debe realizarse, pues puede mostrar elementos de isquemia, arritmia, infarto previo, hipertrofia ventricular izquierda y trastornos de la conducción, aunque estos cambios sean inespecíficos.

El hemograma permite diagnosticar si existe una anemia concomitante que puede agravar una cardiopatía preexistente.

El ionograma servirá para descartar valores elevados de potasio sérico, lo que contraindicaría el empleo de IECA y espironolactona. La creatininemia elevada indicará la presencia de nefropatía, que puede ser la determinante de la retención

Estudios recomendados en la evaluación inicial

- Radiografía de tórax
- ECG
- Hemograma
- Ionograma
- Creatininemia
- Albuminemia
- Orina

de volumen. La albuminemia baja puede remedar o exacerbar la IC. Puede ser adecuado determinar T4 y TSH en mayores de 65 años sin etiología obvia, en pacientes con fibrilación auricular o en pacientes con síntomas o signos sugestivos de distiroidismo.

Evaluación de la función respiratoria

Capacidad funcional

El test cardiopulmonar de ejercicio es el mejor método para determinar la máxima capacidad funcional.

La congestión y edema pulmonares presentes en la IC determinan la disminución de los volúmenes aéreos y de la distensibilidad pulmonar llevando a una alteración ventilatoria restrictiva. Esta es proporcional a la severidad de la misma y mejora con el tratamiento. También es frecuente una alteración ventilatoria obstructiva, determinada por la compresión y edema de las vías aéreas o por la coexistencia de patología pulmonar asociada (EPOC). Se producen así alteraciones en la difusión alvéolo capilar que se suman a la alteración de la relación ventilación/perfusión en la génesis de hipoxemia.

Estas alteraciones incrementan el trabajo respiratorio y deterioran el intercambio gaseoso, lo que, sumado a la disminución de las fuerzas musculares respiratorias y esqueléticas, produce disnea y fatiga, síntomas característicos de la IC^(24,25,26).

La espirometría permite evaluar la severidad del trastorno ventilatorio intrínseco y de la patología pulmonar asociada, así como también valorar la respuesta al tratamiento. Si puede hacerse, la medida de la difusión del CO brinda información adicional útil.

La evaluación del desempeño en el ejercicio a través del test cardiopulmonar del ejercicio es la mejor medida de la máxima capacidad funcional⁽²⁷⁾. Este implica la medición de variables ventilatorias, cardiovascular y metabólicas (consumo de O₂ y producción de CO₂) durante la realización de un ejercicio incremental limitado por síntomas. El consumo de oxígeno máximo en la prueba es la medida más exacta de la máxima capacidad aeróbica y

en ausencia de patología respiratoria asociada, de la máxima capacidad cardíaca⁽²⁸⁾. Permite establecer el pronóstico de supervivencia en pacientes con limitación severa y es usado para seleccionar a candidatos a trasplante y para evaluar la respuesta a la terapéutica^(29,39).

En la IC son frecuentes los trastornos respiratorios del sueño: la respiración periódica de Cheyne–Stokes y la apnea del sueño obstructiva (32% y 38% respectivamente) y son signos de mal pronóstico^(31,32). El tratamiento con respiración a presión positiva continua (CPAP) se asocia con mejoría en los síntomas, de la función cardíaca y reducción de riesgos^(33,34).

Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

La disfunción diastólica del VI se produce como consecuencia del aumento de la rigidez de la pared ventricular. Esto hace que se eleve la presión de llenado del VI, determinando incremento de la presión media de la aurícula izquierda y congestión pulmonar. La HA y la cardiopatía isquémica son sus principales etiologías.

La disfunción diastólica se plantea cuando el paciente presenta síntomas de IC y FEVI >40 %. Dado que el pronóstico y el tratamiento son considerablemente diferentes al de la disfunción sistólica, es muy importante que se realice un correcto diagnóstico. La interrelación dinámica de múltiples factores hace de la función diastólica un fenómeno extremadamente complejo. Algunos de dichos factores son: dependencia de carga y frecuencia cardíaca, dificultad para evaluar pacientes con fibrilación auricular o trastornos de la conducción, superposición de dichos parámetros en sujetos normales y sanos.

Se ha descrito un importante número de índices de función diastólica obtenidos con las diversas modalidades que ofrece la ecocardiografía doppler color, que en su conjunto son de utilidad⁽³⁵⁾.

El tratamiento de esta entidad, si bien todavía no totalmente definido, se basa en el empleo de antagonistas cálcicos, β -bloqueantes y diuréticos en dosis moderadas. En estos pacientes el digital puede ser deletéreo, pues reduce más la complacencia del VI. La diuresis excesiva y los vasodilatadores pueden ser perjudiciales.

7. TRATAMIENTO

Objetivos

- reducir la mortalidad y la morbilidad
- mejorar los síntomas y la calidad de vida

Resultados

Los resultados de las diferentes intervenciones terapéuticas se pueden valorar mediante:

- capacidad funcional en base a la clasificación de la New York Heart Association* o en forma más objetiva empleando la prueba de esfuerzo estándar o el test de 6 minutos
- calidad de vida (evaluada mediante cuestionarios)
- variaciones de la FEVI
- internación y consulta en servicios de emergencia
- mortalidad

7.1 Estilo de vida

Una revisión sistemática publicada en 1999 y que incluyó 7 ECR mostró evidencia débil de que un enfoque multidisciplinario acerca de nutrición, consejo a los pacientes y educación reduce las readmisiones, mejora la calidad de vida y aumenta el conocimiento del paciente. No todos los ECR produjeron resultados consistentes⁽⁹⁾. Por otro lado ninguno de los estudios mostró que estas intervenciones pudieran aumentar el riesgo. Los estudios fueron pequeños, involucraron pacientes de poblaciones altamente seleccionadas, de forma tal que sus resultados no pueden ser generalizados. Se necesitan estudios más amplios para poder definir con precisión los efectos de este tipo de intervenciones sobre la mortalidad y la morbilidad.

Régimen dietético

El contenido de sodio de la dieta debe ser entre 2 y 3 gramos diarios.

Recomendación Clase 1 basada en evidencia Tipo C

Esto puede lograrse eliminando el agregado de sal en la mesa y evitando los alimentos con alto contenido en sodio. Restricciones mayores a la recomendada pueden reducir el cumplimiento del tratamiento⁽³⁶⁾. Se realizará dieta apropiada a las eventuales disfunciones metabólicas concomitantes: diabetes, dislipemia, hiperruricemia.

Debe evitarse el consumo de alcohol pues éste deprime la contractilidad miocárdica.

Recomendación Clase 1 basada en evidencia Tipo C

Aquí deben considerarse dos situaciones: si existe una relación causal (miocardiopatía alcohólica) el alcohol debe prohibirse; en los demás casos –y si el paciente lo consume habitualmente– se recomienda no superar 30 mL al día. Esto representa una medida de whisky, un vaso de vino o un vaso de cerveza⁽³⁷⁾.

Educación

Debe brindarse información detallada y cuidadosa al paciente y a su familia acerca de la enfermedad, los medicamentos indicados, actividad física, dieta y la presencia de síntomas de descompensación. Dicha información debe reiterarse periódicamente.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo B

El impacto de esta enfermedad y su tratamiento sobre la calidad de vida va a

* Clasificación de la clase funcional de la New York Heart Association

Clase I	cardiopatía que no limita la actividad física.
Clase II	limitación leve. Confortable en reposo pero la actividad habitual le provoca síntomas.
Clase III	limitación marcada. Actividad física menor a la habitual le provoca síntomas.
Clase IV	síntomas en reposo. La realización de cualquier actividad aumenta el disconfor.

estar dado tanto por su alteración de la capacidad funcional como por su adaptación psicológica a la situación. Por lo tanto, es vital que el paciente entienda su situación y que colabore con las medidas recomendadas⁽³⁸⁾.

A los pacientes internados es importante instruirlos adecuadamente acerca de la dieta y la medicación antes de darles el alta.

Debe recomendarse el abandono del tabaquismo, el control regular de la PA, así como la administración de las vacunas contra influenza y neumococo.

Debe sugerirse el control de peso semanal (o más frecuente, en caso de que aparezcan síntomas o signos que le preocupen). Si en el control comprueba aumento de 2 o más kilogramos con respecto al peso anterior, debe consultar médico a la brevedad.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que el reposo en cama y la reducción de las actividades eran medidas indispensables en el tratamiento del paciente con IC. Esta norma sigue teniendo su aplicación en determinadas situaciones: IC descompensada, IAM, miocarditis, clase IV de la NYHA, ya que el reposo actúa favorablemente disminuyendo la carga impuesta al corazón, puede favorecer la recuperación, y evitar ulteriores complicaciones.

Sin embargo, el período de restricción de actividades debe ser lo más corto posible, ya que tiende a producir efectos deletéreos: reducción de la tolerancia al ejercicio, debilidad, aumento de la fatigabilidad, atrofia muscular y tendencia a la flebotrombosis.

Dos revisiones sistemáticas de ECR llevados a cabo en grupos pequeños de

deben evitar los ejercicios isométricos (pesas, levantar objetos pesados, empujar un auto) así como los que provoquen síntomas⁽⁴²⁾.

El método más adecuado para realizar estos ejercicios es bajo la forma de ejercicios supervisados, ya que en ellos el paciente está más vigilado, las eventuales complicaciones pueden ser detectadas y el participar de un grupo habitualmente aumenta la adhesión al tratamiento.

Sin embargo, como no siempre esto es posible, la actividad puede cumplirse en el hogar bajo el consejo y la prescripción del médico tratante.

7.2 Tratamiento farmacológico

Diuréticos

Los pacientes con IC y signos de sobrecarga de volumen deben ser tratados con diuréticos. Si la sobrecarga es leve pueden usarse tiazidas; si es severa, debe comenzarse con un diurético de asa.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo C

Siempre deben asociarse a otros fármacos (IECA, β -bloqueantes). Los diuréticos de asa y tiazidas no han demostrado mejoría en la mortalidad y su administración aislada no permite mantener la estabilidad clínica por largos períodos⁽⁴³⁾. En el caso de la espirolactona, su beneficio en la morbimortalidad se demostró en asociación con diuréticos de asa (100%), IECA (95%) y digoxina (75%)⁽⁴⁶⁾.

Los diuréticos se utilizan en el tratamiento de la IC desde hace largo tiempo. Varios estudios controlados han demostrado la habilidad de los diuréticos en aumentar la excreción urinaria de sodio y disminuir los signos de retención de fluidos en pacientes con falla cardíaca^(45,46). Permiten un control rápido de los síntomas (horas a días), mientras que los IECA y los β -bloqueantes tardan semanas a meses en presentar un efecto aparente.

No ha habido estudios que evalúen el impacto de los diuréticos de asa y tiazídicos en la mortalidad. Sin embargo hay que destacar que la mayoría de los estudios a largo plazo sobre intervenciones terapéuticas en IC se realizaron en pacientes que recibían diuréticos.

Se recomienda dar una adecuada información al paciente y a su núcleo familiar acerca de:

- características de la enfermedad
- objetivos de la terapéutica instituida
- régimen dietético
- síntomas de agravación y qué hacer si éstos aparecen
- alcances, limitaciones y efectos adversos de la medicación indicada
- importancia de diagnosticar la enfermedad de base
- posibilidades de otras terapéuticas (quirúrgica, angioplastia, etc.)
- importancia de cumplir con las indicaciones

No-cumplimiento

Es una causa principal de morbilidad y de internaciones innecesarias, al mismo tiempo que puede reducir la expectativa de vida. En cada consulta se debe abordar el tema para de ayudar al paciente a cumplir con lo indicado.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo B

Al igual que en todas las enfermedades crónicas el no-cumplimiento es un problema importante. Un estudio mostró que la causa más común de reingreso fue el abandono de la medicación y/o la dieta⁽³⁹⁾.

Ejercicio

Los pacientes estables en clase funcional II-III deben realizar actividad física regular tal como caminar o andar en bicicleta

Recomendación Clase 1 basada en evidencia Tipo B

pacientes seguidos por algunas semanas muestran en todos ellos mejoría de los indicadores analizados (tiempo máximo de ejercicio, consumo de O₂, scores de síntomas, diversos marcadores bioquímicos), y en ninguno de ellos se observaron efectos perjudiciales relacionados al ejercicio⁽³⁾.

El beneficio del ejercicio probablemente resulta tanto de los efectos en el músculo esquelético (mejoría de la circulación local, aumento de la eficiencia muscular) como en el músculo cardíaco (aumento de la eficiencia, disminución de la frecuencia cardíaca, disminución de la hipertrofia del VI).

No existe evidencia definitiva de que el entrenamiento físico prolongue la vida de estos pacientes, si bien un ECR reciente que incluyó 99 pacientes seguidos durante 12 meses así parece sugerirlo⁽⁴¹⁾.

Se recomienda realizar ejercicios regulares aeróbicos (isotónicos) tales como caminar, andar en bicicleta, actividades recreativas y actividad sexual normal. Se

Cuando presentan clase funcional III-IV y FEVI \geq 35%, creatinina $<$ 2,5 mg/dL y K $<$ 5 mmol/L debe asociarse espironolactona.

Recomendación Clase I basada en evidencia tipo B

El estudio RALES⁽⁴⁶⁾ mostró, en un grupo de pacientes de alto riesgo (IC clase III-IV con FEVI \leq 35%) que el uso de espironolactona a largo plazo (asociado a diuréticos de asa e IECA) disminuyó la morbilidad, la mortalidad global (30%) y la mortalidad por causas cardíacas (31%). Este efecto se debería predominantemente a la antagonización de los efectos neurohormonales, miocárdicos y vasculares de la aldosterona.

La aldosterona tiene los siguientes efectos deletéreos en la IC: retención urinaria de sodio y pérdida de potasio y magnesio, estimulación del sistema simpático e inhibición del parasimpático, fibrosis miocárdica y vascular, disfunción de los baroreceptores, disminución de la compliance arterial y disminución de la recaptación de noradrenalina por el miocardio.

La inhibición de la aldosterona por los IECA es dosis dependiente y parcial. La adición de espironolactona a través de la inhibición más completa de la aldosterona por el bloqueo de sus receptores y la antagonización de sus efectos nocivos, sería la causa de su impacto sobre la morbimortalidad.

Se debe comenzar su administración con una dosis de 25 mg/día. Si a las 8 semanas persiste o aumenta la falla cardíaca y no existe hiperpotasemia ni otras contraindicaciones, se puede aumentar la dosis a 50 mg/día.

Diuréticos de asa y tiazidas

El objetivo terapéutico de éstos es el control de los síntomas y los signos por retención hidrosalina, tanto a nivel venocapilar sistémico como pulmonar. Se debe mantener un equilibrio entre la corrección efectiva de dicha retención y la contracción del volumen intravascular.

Si la dosis de mantenimiento es inadecuadamente baja para el paciente, se produce retención hidrosalina con la consiguiente agravación de síntomas y signos, disminución de la respuesta a IECA e incremento en el riesgo del tratamiento con β -bloqueantes. Si la dosis es

Drogas y dosis	Efectos colaterales
Tiazidas Hidroclorotiazida 25-50 mg/día en una dosis * Clortalidona 25-50 mg/día en una dosis	Hipotensión postural, hipokalemia, hiperglucemia, hiperuricemia, rush
De asa Furosemida 20-240 mg/día repartido en 2 dosis * Bumetanida 0,5-10 mg/día repartido en una o 2 dosis * Ácido etacrínico 25-200 mg/día en una o 2 dosis Torasemida 5-200 mg/día en una dosis	Igual a tiazidas
Diuréticos relacionados con tiazidas * Metikaziba 2,5-10 mg/día en una dosis	Igual a tiazidas
Diuréticos ahorradores de potasio Espironolactona - 25-20 mg/día en una dosis (cuando asocia IECA) - 25-200 mg/día en una o 2 dosis (cuando no asocia IECA)	Hiperkalemia, rush, ginecomastia
* No disponibles en Uruguay	

excesiva para el paciente, se produce una contracción del volumen intravascular con riesgo de hipotensión (potenciada por IECA y vasodilatadores), precipitación de falla renal (potenciada por IECA e inhibidores de los receptores de angiotensina II) y activación neurohormonal (con depleción electrolítica y agravación de su condición a largo plazo).

Para evitar estos inconvenientes se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de diuréticos. Las dosis subsiguientes se deben ajustar de acuerdo a la mejoría de los síntomas y signos de retención hidrosalina controlando que no se produzca una contracción del volumen intravascular. En este sentido es útil el control diario del peso corporal, sabiendo que lo óptimo es un descenso diario entre 1/2 y 1 kg. Se debe buscar el peso ideal que es aquél que mantiene al paciente libre de síntomas de sobrecarga o contracción del volumen.

La presencia de hipotensión con aumento de la azoemia en pacientes bajo tratamiento diurético, puede deberse a empeoramiento de la falla cardíaca y la retención hidrosalina, o a exceso de dosis, con compromiso del volumen intravascular. En el primer caso se mantienen los diuréticos y se asocian inotrópicos y eventualmente vasodilatadores. En el se-

gundo caso se debe disminuir la dosis de los mismos.

Cuando se optó por comenzar con diuréticos tiazídicos y no se logra controlar la retención hidrosalina se debe pasar a diuréticos de asa. A medida que progresa la falla cardíaca se requieren mayores dosis de diuréticos de asa. Algunos pacientes no responden a dosis máximas de estas drogas. Esta "resistencia" se puede solucionar mediante:

- administración i/v de los diuréticos (en bolos o infusión continua)
- asociación de diuréticos de asa con diuréticos del tipo de las tiazidas (si es posible la metolazona) que bloquean el túbulo distal
- combinación con drogas que aumenten el flujo plasmático renal (p. ej. inotrópicos).

Controles y manejo de algunos efectos indeseables

Con el uso de diuréticos, además de los controles clínicos ya referidos, se deben realizar controles paraclínicos periódicos que incluyan función renal e ionograma. Con la espironolactona se aconseja realizarlos a la semana de comenzado el tratamiento o aumentada la dosis, una vez por mes los primeros 4 meses, cada 3 meses

hasta completar el año y luego cada 6 meses. Cuando, recibiendo espironolactona 25 mg/día, se produce hiperpotasemia, se debe intentar administrarla día por medio y/o ajustar el resto de la medicación antes de decidir su suspensión.

La presencia de hiperpotasemia severa $>5,5$ mmol/L y/o creatinina >4 mg/dL, obliga a la suspensión de la espironolactona. Cuando en aquellos pacientes tratados con diuréticos de asa o tiazidas se produce hipopotasemia, aun en ausencia de indicaciones formales, se puede asociar la espironolactona, en vez de complementar con potasio, para lograr la estabilidad de sus niveles plasmáticos a largo plazo. Los niveles plasmáticos óptimos de potasio serían entre 4 y 4,9 meq/L. Cuando se emplean altas dosis de diuréticos de asa se debe monitorizar los niveles de magnesio y eventualmente asociar suplemento oral.

Interacciones con otros fármacos

Los AINE pueden inhibir el efecto natriurético de muchos diuréticos (especialmente los diuréticos de asa), y pueden facilitar la aparición de falla renal. De ser necesario el uso de antiinflamatorios en estos pacientes, debe optarse por fármacos alternativos.

La asociación de espironolactona a las dosis planteadas e IECA conlleva un bajo riesgo de hiperpotasemia severa, por lo que deben hacerse los controles correspondientes para despistar su aparición. Es prudente extremar estas precauciones en diabéticos (en especial tratados con altas dosis de IECA)^(47,48) en pacientes tratados con β -bloqueantes y en pacientes con enfermedades intercurrentes con potencial compromiso renal⁽⁴⁹⁾.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Todos los pacientes con IC sistólica deben ser tratados con IECA excepto que tengan contraindicaciones para ello.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo A

Diversos ECR han demostrado que estos fármacos abaten la mortalidad, mejoran los síntomas y reducen las internaciones. Este beneficio ocurre tanto en los pacientes más graves (clase IV)⁽⁵⁰⁾ como en los pacientes menos graves^(51,52,53,54).

Una revisión sistemática mostró que el tratamiento con estos fármacos reduce la mortalidad (odds ratio 0,77, IC 95% 0,67 a 0,88; reducción de riesgo absoluto 6%, IC 95% 4 % a 8%; número necesario a tratar 16, IC 95% 13 a 22). Como guía de orientación se recomiendan los siguientes fármacos y dosis:

Fármaco	Dosis diaria (mg)		
	dosis inicial	dosis objetivo	dosis máxim
enalapril	2,5 mg c/12 h	10 mg c/12 h	20 mg c/1
captopril	12,5 mg c/8 h	50 mg c/8 h	100 mg c/
lisinopril	5 mg c/24 h	20 mg c/24 h	40 mg c/2
ramipril	2,5 mg c/12-24 h	5 mg c/12 h	10 mg c/1
cilazapril	2,5 mg c/24 h	5 mg c/24 h	10 mg c/2

Los pacientes en riesgo de hipotensión ante la primera dosis (disfunción severa del VI, PAS <100 mmHg) deben recibir una dosis mínima y ser controlados durante 2 horas luego de recibida la misma⁽⁵⁵⁾. Los pacientes mayores de 75 años también presentan riesgo de hipotensión y deben comenzar su terapia con una sola dosis diaria⁽⁵⁶⁾. Los pacientes hipertensos pueden comenzar con dosis más elevadas.

A las 2-3 semanas de iniciada la terapia se debe valorar al paciente e ir ajustando la dosis hasta alcanzar la dosis objetivo. Si con el aumento de la dosis aparece hipotensión o creatinina $>0,5$ mg/dl debe evaluarse el estado del volumen hídrico. En los pacientes que se volvieron hipovolémicos como resultado del tratamiento diurético, este fármaco debe ser reducido, para luego aumentar el IECA. Si el aumento de dosis también provoca hipotensión, entonces debe mantenerse la dosis anterior.

Los principales efectos secundarios de los IECA consisten en hipotensión, hiperkalemia, insuficiencia renal y tos. A excepción de este último, todos los demás se presentan en un muy bajo porcentaje de pacientes^(57,58).

Los pacientes con PA baja deben ser controlados, pero no se les debe suspender la medicación. En ausencia de hipotensión ortostática una PAS de 90 mmHg es perfectamente aceptable. Si el médico no se siente cómodo de iniciar una terapia cuando el paciente presenta PA baja, debe referirlo a alguien con experiencia

en el tratamiento de este tipo de pacientes⁽³⁴⁾.

La tos es común en los pacientes que toman IECA, pero también es común en pacientes con IC no tratados con estos fármacos. En el estudio SOLVD 37% de los pacientes tratados con enalapril presentaron tos, mientras que en el grupo

placebo la tuvieron 31%. Para la mayoría de los pacientes la tos es un precio a pagar por el beneficio de la medicación.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

En pacientes en quienes los IECA presentan efectos colaterales molestos, en especial tos, pueden utilizarse los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Un estudio reciente mostró que en 3.152 pacientes de 60 o más en años en clase II, III o IV y FEVI $<40\%$, el tratamiento con 50 mg/día de losartán o con 150 mg /día de captopril (50 mg cada 8 horas) fue igualmente efectivo. Al cabo de 555 días no se observaron diferencias en mortalidad (11,7 vs. 10,4%, $p=NS$). Se observó menos tos entre los pacientes tratados con losartán (0,3% vs. 2,7%)⁽⁵⁹⁾.

Hidralazina + dinitrato de isosorbide

La combinación hidralazina / isosorbide puede ser una alternativa apropiada en pacientes con contraindicaciones o intolerancia a los IECA, pues se ha demostrado que reduce la mortalidad en pacientes portadores de IC^(60,35).

Por otro lado se ha comprobado que con esta combinación con enalapril, la reducción de la mortalidad es menor que la que se obtuvo con enalapril⁽⁶¹⁾. Con esta combinación de fármacos (hidralazina 75 mg c/8 h + dinitrato de isosorbide 40 mg c/8 h) los efectos colaterales son un

problema importante: cefalea, palpitaciones y congestión nasal ocurren con relativa frecuencia.

El dinitrato de isosorbide debe iniciarse generalmente en dosis de 10 mg c/8 h e incrementarse semanalmente hasta llegar a 40 mg c/8 h. La hidralazina se debe comenzar a razón de 25 mg c/8 h y llegar hasta 75 mg c/8 h). Las dosis inferiores pueden no ser efectivas.

Digoxina

La digoxina mejora los síntomas reduce el número de internaciones sin modificar la mortalidad. Debería ser utilizada si existe IC severa o cuando persisten los síntomas a pesar del uso óptimo de IECA y diuréticos.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo A

A pesar de que la digoxina ha sido empleada por más de 200 años en el tratamiento de la IC, recién en los últimos 3 o 4 años disponemos de evidencia válida acerca de su efectividad.

Su empleo en los pacientes con fibrilación auricular ha sido ampliamente aceptado, especialmente cuando ésta se acompaña de respuesta ventricular rápida. En cambio, su uso en pacientes en ritmo sinusal ha dado lugar a una amplia controversia, la que se ha dilucidado recién en 1996, cuando se supo, a partir de los datos del estudio DIG, que incluyó 5.000 pacientes tratados con digoxina o placebo durante más de tres años, que la digoxina no tiene efectos sobre la mortalidad⁽⁶²⁾.

Por otro lado se ha demostrado en forma definitiva que mejora los síntomas, previene el deterioro clínico, y reduce el número de internaciones^(62,63,64).

La digoxina es el primer fármaco inotrópico de los estudiados hasta el momento que no provoca aumento de la mortalidad^(65,66,67).

El riesgo de intoxicación digitalica se reduce ajustando la dosis a las cifras de creatinina.

La dosis habitual en pacientes con función renal normal es de 0,25 mg de digoxina al día por vía oral. **No es conveniente emplear dosis carga, ya que el riesgo de intoxicación es mayor**, considerando además que su uso va asociado a terapia con vasodilatadores y diuréticos. En situaciones especiales, tales como dismi-

nución de la función renal, bajo peso o edad avanzada debe reducirse dicha dosis, habitualmente a 0,125 mg/día.

β-bloqueantes

Los pacientes con IC clase II-III tratados con diuréticos, IECA y eventualmente digoxina deben recibir β-bloqueantes excepto que existan contraindicaciones para su uso.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo A

El uso de β-bloqueantes constituye el cambio más significativo en el tratamiento farmacológico de la IC sistólica desde la publicación del Consenso previo.

Actualmente existe una sólida base de evidencia clínica y experimental que avala el uso de β-bloqueantes en la IC. El análisis de los resultados de más de 20 ECR que incluyeron más de 13.000 pacientes, demuestra que el tratamiento prolongado con β-bloqueantes en la IC sistólica determina una mejoría significativa del estado sintomático y de la función ventricular, así como una reducción del riesgo de muerte (30 a 35% y del riesgo combinado de muerte o internación (35 a 40%)⁽⁶⁸⁾.

El éxito del tratamiento con β-bloqueantes depende de la identificación precisa del candidato apropiado y del correcto tratamiento en lo que concierne a titulación de la dosis y seguimiento del paciente.

Entre los estudios realizados se destacan MERIT-HF, CIBIS II y US Carvedilol Trial Programme^(69,70,71).

Disfunción ventricular izquierda sistólica asintomática (clase funcional I)

La evidencia disponible a favor del uso de β-bloqueantes en esta situación clínica es de tipo B y surge de un análisis de cohorte del estudio SOLVD prevención, que mostró que el uso de β-bloqueantes y enalapril se asoció con una reducción del riesgo de muerte, por lo que se necesitan estudios apropiados⁽³⁾.

Clase IV

No existe aun evidencia suficiente para recomendar el uso de β-bloqueantes en la IC sistólica severa, aunque este aspecto es actualmente motivo de estudios clínicos cuyos resultados estarán disponi-

bles a corto plazo.

Contraindicaciones

- asma o enfermedad broncoespástica
- hipotensión arterial sintomática
- bradicardia sintomática
- bloqueo auriculoventricular de 2º o 3º grado, a menos que el paciente sea portador de marcapaso definitivo.

Contraindicaciones relativas

- bradicardia asintomática

Precauciones

El uso de β-bloqueantes deberá diferirse si el paciente presenta IC descompensada que requiera internación, estímulo diurético intenso o medicación inotrópica o vasoactiva intravenosa. El tratamiento se puede instituir una vez superada esta situación.

Recomendaciones para iniciar el tratamiento

Para minimizar el riesgo de peoría inicial, debe existir un período de estabilidad clínica bajo tratamiento con diuréticos e IECA, de al menos 2 a 4 semanas antes del inicio del tratamiento con β-bloqueantes.

La necesidad de este período de estabilidad clínica se basa en que el tratamiento con β-bloqueantes conlleva un riesgo de peoría inicial de los síntomas de IC debido a que su efecto inotrópico negativo puede anteceder a los efectos favorables, vinculados principalmente al bloqueo neurohormonal. Esta secuencia de efectos ha sido interpretada como la transición de un efecto farmacológico inicial, inotrópico negativo, a un efecto biológico, inotrópico positivo, más tardío (evidente más allá del primer mes) pero persistente.

En este período se deben optimizar las demás medidas terapéuticas, con especial atención al tratamiento con IECA y al balance hidrosalino y dentro del mismo, a la dosis de diuréticos. El tratamiento apropiado con diuréticos previo al inicio del tratamiento con β-bloqueantes es de fundamental importancia para minimizar el riesgo inicial de retención hidrosalina. Se entiende por dosis óptima de diurético a aquella que logra mantener al paciente libre de elementos de retención hidrosalina (edema pulmonar, edema de miembros

inferiores, ingurgitación yugular o reflujo hepatoyugular) en ausencia de hipotensión arterial sintomática o elementos clínicos de bajo gasto cardíaco. El peso del paciente se considera como una herramienta clínica de gran valor y ampliamente disponible y accesible, aun en el ámbito domiciliario, para el control del tratamiento del paciente portador de IC, dado que sus variaciones en cortos plazos reflejan bastante fielmente las variaciones en el estado de retención hidrosalina. Se debe tener como objetivo llevar al paciente a su peso seco, entendiéndose por tal a aquel en el que no existen elementos clínicos de retención hidrosalina.

El candidato ideal para el inicio del tratamiento con β -bloqueantes en la IC sistólica sintomática es aquel paciente clínicamente estable, sin elementos de descompensación, sin edemas, que no requiera medicación intravenosa y que se mantiene estable en su peso seco.

Requisitos para iniciar tratamiento con β -bloqueantes

- Clase funcional II-III NYHA
- Tratamiento previo con diuréticos e inhibidores ECA
- Ausencia de contraindicaciones
- Ausencia de evidencia física de retención de fluidos
- Ausencia de enfermedad aguda en curso

Druga a utilizar

Los β -bloqueantes que han demostrado ser eficaces en estudios clínicos (metoprolol de acción prolongada, carvedilol y bisoprolol) pueden ser utilizados para el tratamiento de la IC sistólica. No existe evidencia que demuestre la superioridad de un agente en particular, aunque este punto es actualmente motivo de investigación.

Dosis

El tratamiento con β -bloqueantes debe ser iniciado a dosis bajas, que se deben aumentar gradualmente siempre que el tratamiento sea bien tolerado.

Los esquemas de progresión de la dosis en los estudios clínicos mayores

Dosis inicial, dosis objetivo y esquema de titulación de β -bloqueantes			
β -bloqueante	Dosis diaria inicial - mg	Aumento de la dosis	Dosis diar
Carvedilol*	6,25 (3,125 c/12 hs)	Duplicación de la dosis cada 2 a 4 semanas	
Metoprolol CR/XL ^{&} #	12,5	Diferir aumento de la dosis siempre que aparezcan efectos colaterales y hasta que los mismos desaparezcan	
Bisoprolol ^{&}	12,5		

* Aprobado por FDA en IC; & No aprobado por FDA en IC;
No disponible en Uruguay en esa presentación

son complejos y diferentes entre sí, por lo que se recomienda recurrir a un esquema posológico simplificado, basado en los estudios originales, que definimos a continuación. Como plan general de aumento de la dosis se plantea que ésta debe ser duplicada cada 2 a 4 semanas siempre que el paciente tolere la dosis previa. Cualquier aumento planeado de la dosis se debe posponer en caso de que se presenten efectos colaterales con la dosis previa. Sólo se aumentará la dosis cuando los efectos colaterales hayan desaparecido.

Controles

Durante el período de titulación de la dosis se recomienda el control clínico del paciente previo a cada aumento de la dosis o frente a cualquier elemento de peoría sintomática. En cada control se debe prestar especial atención a:

- exacerbación de los síntomas
- aparición de edema
- aumento de peso
- hipotensión arterial
- frecuencia y ritmo cardíaco
- otros síntomas o signos

Consideraciones sobre el resultado clínico del tratamiento con β -bloqueantes

Es frecuente la aparición de efectos colaterales precozmente en el tratamiento, pero generalmente no impiden el uso a largo plazo de los β -bloqueantes. La mejoría sintomática puede no ser evidente hasta completados 2 o 3 meses de tratamiento, por lo que la falta de mejoría ini-

cial no debe ser interpretada como un fracaso terapéutico.

El uso de β -bloqueantes puede reducir el riesgo de progresión de la IC aun cuando no exista mejoría sintomática. Por lo tanto, aun en ausencia de mejoría sintomática se debe continuar el tratamiento con β -bloqueantes y esta eventualidad no debe ser considerada como un argumento para suspender el tratamiento.

Efectos colaterales

- Empeoramiento de la IC

Como ya fue señalado, el tratamiento con β -bloqueantes conlleva un riesgo de peoría sintomática de la IC, sobre todo al inicio y frente a cada aumento de la dosis. Sus manifestaciones incluyen aumento de la disnea con reducción de la capacidad funcional, fatigabilidad y aumento de peso. Se debe recordar que en general, el aumento de peso precede a la peoría sintomática y debe ser tratado precozmente con aumento de la dosis de diuréticos. De la misma forma, si ocurre peoría sintomática como manifestación de retención hidrosalina, se debe aumentar el estímulo diurético. Puede ser necesario recurrir al uso de vasodilatadores o disminuir la dosis del β -bloqueante, que inicialmente se reducirá hasta la última dosis tolerada. Se desaconseja la suspensión brusca del tratamiento con β -bloqueantes.

- Hipotensión arterial sintomática

Los β -bloqueantes pueden determinar hipotensión arterial, en especial aquellos

con efecto α -bloqueante. Las manifestaciones clínicas de hipotensión en general son leves, se presentan en las primeras 48 horas del inicio del tratamiento o del aumento de la dosis y frecuentemente desaparecen espontáneamente sin ningún cambio en la terapéutica.

Las medidas a considerar para minimizar el riesgo de hipotensión o para corregirla una vez establecida, incluyen:

- administrar el β -bloqueante y los IECA u otros agentes vasodilatadores en horarios diferentes.
- reducir la dosis de IECA u otros agentes vasodilatadores, la que en general puede ser reestablecida en pocas semanas.
- reducción de la dosis de diuréticos, que si bien es muy eficaz para corregir la hipotensión arterial, conlleva el riesgo potencial de retención de fluidos.

- Trastornos del ritmo y la conducción

En general, la bradicardia determinada por el tratamiento con β -bloqueantes es asintomática. El riesgo de bradicardia sintomática y bloqueos de la conducción aurículo-ventricular aumenta con la dosis. Si la frecuencia cardíaca se reduce a menos de 50/min o si se comprueba bloqueo aurículo-ventricular de 2º o 3º grado se recomienda considerar la suspensión de otras drogas que puedan contribuir a estos efectos colaterales y/o disminuir la dosis de β -bloqueante.

En caso de que el control de cualquiera de los efectos colaterales haga necesario suspender el tratamiento con β -bloqueantes y si se considera que el paciente aun es candidato para este tratamiento su reinicio se debe instrumentar como se señala a propósito de la conducta a adoptar frente a los episodios de descompensación.

- Conducta frente a los episodios de descompensación

En general, en los pacientes que sufren episodios de descompensación bajo tratamiento crónico de mantenimiento con β -bloqueantes, este tratamiento debe ser mantenido.

Los episodios de descompensación que ocurren bajo tratamiento prolongado con β -bloqueantes se deben más probablemente a factores de descompensación diferentes del β -bloqueo. En estas situa-

ciones, se recomienda tratar la descompensación desde el punto de vista fisiopatológico, tratar la causa de descompensación y mantener el tratamiento con β -bloqueantes. Si bien no hay estudios clínicos randomizados sobre el efecto de la suspensión del β -bloqueo en pacientes descompensados, la suspensión en pacientes estables aumenta significativamente el riesgo de muerte y de peoría de la IC. Si la gravedad de la descompensación lo exige puede ser necesario disminuir la dosis o eventualmente suspender el β -bloqueante, en especial cuando se hace necesario utilizar agentes inotrópicos por vía intravenosa. Aun en estos casos, la suspensión del β -bloqueo no debe ser considerada de antemano como definitiva, sino como una interrupción durante el tratamiento de la descompensación. Una vez lograda la compensación funcional se debe revalorar la indicación de tratamiento con β -bloqueantes, teniendo en cuenta que éstos reducen el riesgo de internaciones por IC. Si el tratamiento se suspende por un período mayor de 72 horas y el paciente aun se considera candidato para el β -bloqueo, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis igual al 50% de la última dosis recibida, la que debe ser aumentada luego, según las recomendaciones ya formuladas.

Anticoagulantes

Los pacientes con IC y fibrilación auricular, trombo intracavitario o embolia previa deben recibir warfarina en dosis adecuada para mantener el INR entre 2 y 3.

Recomendación Clase 1 basada en evidencia Tipo A

Aunque en grandes estudios la presencia de eventos embólicos en la IC avanzada ha sido baja (1,9%)⁽⁷²⁾, algunos expertos sugieren desde larga data, el uso de anticoagulantes en la miocardiopatía dilatada severa⁽⁷³⁾.

Un subgrupo del estudio SAVE que incluyó 2.331 pacientes tuvo un incremento del 18% en el riesgo de AVE por cada 5% de disminución de la FEVI. Pacientes con FEVI ≤ 28 % luego de un IAM presentan un riesgo relativo de AVE de 1.86, en comparación con pacientes con una FEVI de mas del 35% ($p=0,01$)⁽⁷⁴⁾.

Por otro lado un análisis de cohortes de los pacientes del estudio SOLVD con

un numero de 6.797 pacientes concluyó que la warfarina aumenta la sobrevida en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Los pacientes que recibieron warfarina presentaron una disminución de todas las causas de mortalidad en comparación con los pacientes no tratados con warfarina ($p=0,0006$), debida primariamente a una reducción de eventos cardíacos. Asimismo en estos pacientes disminuye el índice de hospitalizaciones por IC. Este estudio dio sustento a la utilización de warfarina en los pacientes con FEVI disminuida y ritmo sinusal⁽⁷⁵⁾.

Puede considerarse la anticoagulación oral en pacientes con FEVI $< 35\%$. Debe, no obstante, balancearse correctamente la ecuación riesgo-beneficio para cada paciente individualmente.

En pacientes con contraindicación a la warfarina se sugiere como alternativa la antiagregación plaquetaria, aunque su efectividad es menor en la prevención del AVE⁽⁷⁶⁾.

Los pacientes que experimentan un accidente tromboembólico deben recibir tratamiento anticoagulante crónico, a menos que exista una contraindicación específica⁽⁷⁷⁾.

En pacientes con evidencia ecocardiográfica de trombos móviles en el ventrículo izquierdo, parece haber un riesgo aumentado de tromboembolismo, por lo que deben ser anticoagulados hasta que el trombo deje de ser visible⁽⁷⁸⁾.

No debe emplearse anticoagulación de rutina en los pacientes con IC.

Antiarrítmicos

En pacientes con FEVI $< 45\%$, clase III o IV y frecuencia cardíaca > 90 /min tratados con diuréticos, IECA, y β -bloqueantes la amiodarona puede constituir una alternativa terapéutica complementaria

Recomendación Clase II basada en evidencia Tipo B.

El objetivo del tratamiento antiarrítmico es evitar la muerte súbita, que es la causa de muerte en 50% de los pacientes con IC⁽⁷⁹⁾.

El estudio argentino GESICA mostró que los pacientes con Clase II avanzada, III y IV vieron reducida su mortalidad con la administración de 300 mg/día de amiodarona⁽⁸⁰⁾. Dichos resultados no fue-

ron refrendados por otro estudio similar⁽⁸¹⁾.

Un análisis ulterior del mismo estudio mostró que el beneficio del tratamiento con amiodarona se vería limitado a los pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 90 c/min⁽⁸²⁾.

En pacientes con mayor riesgo de muerte súbita (sobrevivientes de muerte súbita, portadores de taquicardia ventricular sostenida, o quienes presentaron síncope de origen arrítmico) debe realizarse una valoración y tratamiento invasivos, lo que debe decidirse en conjunto con el cardiólogo y el especialista en arritmias.

No está justificado el uso de fármacos antiarrítmicos por la sola presencia de extrasístoles ventriculares o taquicardia ventricular no sostenida.

La combinación de mala función ventricular izquierda y episodios frecuentes de TV no sostenida se asocia con un aumento de riesgo de muerte súbita. No existe evidencia que el tratamiento antiarrítmico reduzca dicho riesgo.

No existe evidencia que el tratamiento

Los pacientes con IC y muerte súbita resucitada o TV con deterioro hemodinámico se benefician del implante de un CDI. Este beneficio es mayor que el que se obtiene con el uso de la amiodarona⁽⁸³⁾.

Transplante cardíaco

Debe considerarse en aquellos pacientes con severa limitación y/o reiteradas internaciones por IC a pesar de terapéutica médica óptima.

Recomendación Clase I basada en evidencia Tipo A

Los pacientes con coronariopatía y evidencia de isquemia deben ser revascularizados incluso en presencia de FEVI

$<25\%$. Los pacientes que antes se consideraba tenían un riesgo prohibitivo para realizar cirugía reparadora (revascularización, aneurismectomía, plastia o reemplazo valvular) ahora pueden ser operados. La mortalidad operatoria y los resultados a largo plazo son aceptables, comparándose en muchos casos con los resultados alcanzados por el trasplante⁶⁴.

Si bien el trasplante cardíaco en la actualidad—merced al desarrollo tecnológico y fundamentalmente a la introducción de nuevos inmunosupresores— tiene buenos resultados a corto y largo plazo, el bajo número de donantes (un problema generalizado a nivel mundial) obliga a adoptar criterios estrictos para la selección a fin de aprovechar adecuadamente un recurso tan limitado.

En el momento de tomar la decisión deben sopesarse muchos factores—además de los estrictamente médicos— como los psicológicos, el soporte familiar, y los aspectos económicos. Si bien técnicamente no es una cirugía compleja, requiere de un enfoque multidisciplinario para ser desarrollada con éxito.

Bibliografía

- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-225.
- Grupo Médico Mígués. Prevalencia e incidencia de la IC en un medio rural. *Rev Med Uruguay* 1990; 6: 9-12.
- Clinical Evidence, BMJ Publishing Group, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Issue 2 December 1999.
- Consenso Uruguayo de IC, 1997 Sociedad Uruguaya de Cardiología.
- Sackett D, Strauss S, Richardson WS et al. How to teach and practice Evidence Based Medicine. Churchill Livingstone, London, Great Britain 2000.
- Diagnosis of patients with chronic heart failure in primary care: usefulness of history, examination and investigations. *Br J Gen Pract* 2000; 50: 50-54.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
- Recomendaciones para la Prevención de la Enfermedad Coronaria. Grupo Multidisciplinario de Riesgo Cardiovascular Absoluto. Uruguay. 1999.
- Pfeffer M, Braunwald E, Moye L et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the SAVE trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
- The SOLVD investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
- Marantz P, Tobin J, Wassertheil-Smoller S et al. The relationship between left-ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-612.
- Mattleman S, Hakki A, Iskandrian et al. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 417-420.
- Harlan W, Oberman A, Grimm R et al. Congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977; 86: 133-138.
- Stevenson L, Perloff J. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-888.
- Gasdboll N, Hoiland-Carlson P, Nielsen G et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest x-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J* 1989; 10: 1017-1028.
- Ishmail A, Wing S, Ferguson J et al. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987; 91: 870-873.
- Aguirre F, Pearson A, Lewin M et al. Usefulness of doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1098-1102.
- Echeverría H, Bilsker M, Myerburg R et al. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med* 1983; 75: 750-755.
- Kuster F, Espasandin W, Pouso J. Uso del digital en los pacientes coronarios en el Uruguay. *Rev Urug Cardiol* 1993; 8: 21-5.
- Folland E, Parisi A, Moynihan P et al. Assessment of left-ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979; 60: 760-766.
- Stamm R, Carabello B, Mayers D et al. Two-dimensional echocardiographic measurement of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J* 1982; 104: 136-144.
- ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686-1744.
- Dougherty A, Naccarelli G, Gray et al. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54: 778-782.
- Wasserman K, Zhang Y, Gitt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky R, Agostini PG. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2221-2227.
- Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley 5, Hughes JM, Cleland JC. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995; 91: 2769-2774.
- Stassijns G, Lysens R, Decramer M. Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 2161-2167.
- Tjahja I, Hanumanth KR, Janicki JS, Weber K. Evolving role of cardiopulmonary exercise testing in cardiovascular disease. *Clin Chest Med* 1994:

Indicaciones⁽⁸⁴⁾:

- expectativa de vida a los 12 meses $<50\%$
- clase funcional IV
- FEVI $<20\%$
- hemodinamia que no puede ser mejorada con tratamiento médico
- cuando otros procedimientos quirúrgicos no constituyen una alternativa válida

No se debe indicar en pacientes con:

- FEVI $>25\%$
- FEVI $<20\%$ en un paciente asintomáticos

- 15: 271-285.
- 28 Janicki JS, Webber KT, McElroy PA. Use of the cardiopulmonary exercise test to evaluate the patient with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1988; 9(H): 55-58.
- 29 Osada N, Chaitman BR, Miller L, Yip D, Chisek B, Woloford T, Donohue TJ. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 577-582.
- 30 Stevenson LW, Steimle AE, Fonarow G. Improvements in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 163-170.
- 31 Sin D, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras J, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
- 32 Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998; 19: 99-113.
- 33 Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 92-97.
- 34 Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, et al. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes Respiration in patients with congestive heart failure. *Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1486-1490.
- 35 Canadian Consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736-60.
- 36 Snively W, Beshear D, Roberts K. The sodium-restricted diet revisited. *J Indiana State Med Assoc* 1974; 67: 1067-1076.
- 37 Gould L, Zahir M, DeMartino A et al. Cardiac effects of a cocktail. *JAMA* 1971; 218: 1799-1802.
- 38 Dracup K, Walden J, Stevenson L et al. Quality of life in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1992; 2: 273-279.
- 39 Ghali J, Kadakia S, Cooper R et al. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. *Arch Intern Med* 1998; 148: 2013-2016.
- 40 Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Little, Brown & Co. Boston. 1994.
- 41 Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173-82.
- 42 Coats A, Adamopoulos S, Meyer T et al. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990; 335: 63-66.
- 43 Wilson JR et al. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 1981; 70: 234-239.
- 44 Patterson JH, Adams KF Jr, et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effect on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 514-521.
- 45 Sherman LG, et al. Piretamide, a potent diuretic with potassium-sparing properties, for the treatment of congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 587-594.
- 46 Pitt B, Zannad F et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999, 341, N 10: 709-716.
- 47 Halperin ML et al. Selected aspects of the pathophysiology of metabolic acidosis in diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 781-7.
- 48 DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118-34.
- 49 Benoit Georges, Clair Beguin, Michel Jadoul. Spironolactone and congestive heart failure. *Lancet* 2000; 355: 1369-1372.
- 50 CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
- 51 The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
- 52 The captopril-digoxin multicenter research group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 755-563.
- 53 Franciosa J, Wilen M, Jordan R. Effects of enalapril, a new ACE-inhibitor in a controlled trial in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 101-107.
- 54 Lewis G. Comparison of lisinopril versus placebo for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 12D-16D.
- 55 Frank GJ. The safety of ACE inhibitors for the treatment of hypertension and congestive heart failure. *Cardiology* 1989; 76: 56-67.
- 56 O'Neill C, Bowes S, Sullens C et al. Evaluation of the safety of enalapril in the treatment of heart failure in the very old. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 143-150.
- 57 CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
- 58 The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
- 59 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. 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 May 6; 355(9215): 1582-7.
- 60 Cohn J, Archibald D, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
- 61 Cohn J, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
- 62 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.
- 63 Uretsky B, Young J, Shahidi F et al. 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.
- 64 Packer M, Gheorgiade M, Young J et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with ACE inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
- 65 The xamoterol in severe heart failure study group: xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
- 66 Packer M, Carver J, Rodeheffer R et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
- 67 Hampton J, van Veldhuisen D, Kieffer F, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
- 68 Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-91.
- 69 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.
- 70 The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 71 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- 72 Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. *Am Heart J* 1995; 129: 564.
- 73 Fuster V et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525.
- 74 Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moye LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-7.
- 75 Al-Khadra AS et al. Warfarin: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1998; 31: 749-753.
- 76 Al-Khadra AS, Salem DN et al. A cohort analysis from SOLVD Trial Antiplaquet agents and survival. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 419.
- 77 Eckman MH, Levine HJ, Pauker SG. Decision analysis and cost-effectiveness issues concerning anticoagulant prophylaxis in heart disease. *Chest* 1992; 102 (Suppl): 538-549.
- 78 Falk RH, Foster E, Coast MH. Ventricular thrombi and thromboembolism in dilated cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *Am Heart J* 1992; 123: 136-142.
- 79 Amsdorf M, Bump T. Management of arrhythmias in heart failure. *Cardiol Clin* 1989; 7: 145-169.
- 80 Doval H, Nul R, Grancelli H et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 383-388.
- 81 Singh S, Fletcher R, Fisher S et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
- 82 Nul R, Doval H, Grancelli H et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1199-1205.
- 83 The AVID investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
- 84 Olivari MT. Selection of patients for heart transplantation and their pretrans-plant management. In: Thoracic transplantation. Shumway S & Shumway E. Blackwell Science 1995.