

## TRATAMIENTO MEDICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA

### RESUMEN

La insuficiencia cardíaca ha pasado a ser uno de los problemas más importantes de la salud pública ya que es una de las únicas cardiopatías que ha registrado un crecimiento en su prevalencia, debido en parte a una mayor sobrevida de pacientes con enfermedad coronaria, hipertensos y valvulares.

El objetivo terapéutico a corto plazo es aliviar los síntomas fundamentalmente con la restricción de cloruro de sodio y con la administración de diuréticos, vasodilatadores y digoxina. El objetivo a largo plazo es prolongar la sobrevida previniendo o retardando la progresión de la disfunción ventricular. Los medicamentos de probada eficacia para alcanzar este propósito son la combinación de hidralazina con dinitrito de isosorbide, los inhibidores de la enzima convertidora, el losartán y algunos bloqueantes beta en especial el carvedilol. La amiodarona parecería ser beneficiosa en el grupo de paciente en clase funcional avanzada. La amlodipina es el único bloqueante de los canales de calcio que ha demostrado ser beneficioso en pacientes con cardiopatía dilatada no isquémica. Si bien la digoxina no mejora la sobrevida sí mejora la calidad de vida.

*Palabras clave:* Insuficiencia cardíaca - Tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

### SUMMARY

Congestive heart failure (CHF) has become one of the principal problems in public health. Improvement in the treatment of coronary heart disease, hypertension and valvular heart disease has increased life expectancy and therefore the prevalence of CHF.

The short term therapeutic objective is to relieve symptoms with the use of salt restriction, diuretics, vasodilators and digoxine. The long term therapeutic goal is to prolong life expectancy and decrease the progression of ventricular dysfunction. Agents that have shown to improve survival include: hydralazine

Dr. Marcos Amuchástegui (\*)  
Servicio de Cardiología  
Hospital Privado - Córdoba

and isosorbide dinitrite combination, angiotensine converting enzyme inhibitors, beta blockers agents and losartan. Amlodipine seems to be effective in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy while amiodarone is useful in patients with advanced CHF. Digoxine improves life quality but does not prolong survival.

*Key words:* Cardiac failure - Treatment of cardiac failure.

### INTRODUCCION:

La insuficiencia cardíaca (IC) ha pasado a ser uno de los problemas más importantes de la salud pública. En los Estados Unidos existen entre 2.5 a 3 millones de personas con (IC), que representan alrededor del 1 % de la población. Es la única enfermedad cardiovascular que presenta crecimiento en su prevalencia. La incidencia anual es de unos 400.000 casos nuevos, con un incremento en la mortalidad de 118.000 casos en 1970 a 230.000 en 1988. Unos 720.000 pacientes son internados anualmente (1), siendo su costo anual de 7 billones de dólares (2). Este aumento en la prevalencia es seguramente secundario al avance en el tratamiento de diversas patologías (cardiopatía isquémica, hipertensión, valvulopatías) y al aumento de la expectativa de vida. No existen datos precisos en nuestro país, pero seguramente son similares si se extrae un cero, ya que Argentina tiene la décima parte de la población de los Estados Unidos.

La IC es una suma de síntomas como fatiga, disnea, y congestión secundarios a una inadecuada perfusión tisular durante el esfuerzo, generalmente acompañada por retención de fluido. La causa primaria es la inadecuada habilidad del ventrículo izquierdo en llenarse y vaciarse en forma correcta.

El gran número de pacientes incluido en los estudios multicéntricos ha permitido conocer con pre-

(\*) Jefe del Servicio de Cardiología - Hospital Privado.

---

cisión la historia natural de la IC, su patofisiología, la sobrevida con distintos esquemas terapéuticos tradicionales (diuréticos, digoxina e inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y modernas (beta bloqueantes, amiodarona, marcapasos, defibriladores, etc.).

Este capítulo tiene como objetivo proveer un análisis integral sobre el tratamiento de la ICC, haciendo hincapié en aspectos prácticos.

## **CARACTERISTICAS DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA (ICC)**

El síndrome de insuficiencia cardíaca ha cambiado durante los últimos años si se los compara con la década del 50 ya que:

1. Ha disminuido el número de pacientes con severa congestión pulmonar o sistémica que eran requisitos imprescindibles para diagnosticar IC décadas atrás. Esta disminución en parte es debida al reconocimiento temprano del síndrome y a la efectividad del tratamiento actual (39).
2. Ha aumentado la prevalencia de insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. El 30 al 40 % de los pacientes internados con insuficiencia cardíaca tiene alteración exclusiva de la función diastólica (40-42). El grupo más afectado es el de pacientes de sexo femenino mayores de 65 años con historia de hipertensión arterial y/o fibrilación auricular. La detección temprana de esta patología se ha obtenido por el desarrollo de la Ecocardiografía Doppler y de estudios radioisotópicos.
3. Aumento en el número de muerte súbita especialmente en el grupo de pacientes en clase funcional I o II. Este grupo de pacientes fallecía en el pasado generalmente por progresión de la insuficiencia cardíaca (43).
4. Se ha incrementado la prevalencia de cardiopatía isquémica sobre la enfermedad valvular o hipertensiva.

## **MEDIDAS TERAPEUTICAS TENDIENTES A MEJORAR LOS SINTOMAS**

La restricción salina a no mas de 2 ó 3 gr. de ingesta de sodio diario, reduce el requerimiento de diuréticos. El reposo prolongado disminuye la capacidad funcional (3) por lo que es recomendable ejercicios progresivos en forma regular hasta la aparición de síntomas o ingresar a programas de rehabilitación. Esto se contrapone con las recomendaciones tradicionales de permanecer largos períodos en cama (4).

### **OBJETIVOS TERAPEUTICOS:**

El objetivo terapéutico a corto plazo es mejorar los síntomas y la calidad de vida. Esto se logra fundamentalmente disminuyendo la congestión. El objetivo a largo plazo es el de prolongar la sobrevida previniendo o retardando la progresiva disfunción ventricular.

### **DIURETICOS**

Los diuréticos juegan un papel fundamental en el tratamiento de la ICC cuando existe congestión pulmonar o sistémica. En ausencia de síntomas o signos de congestión no es conveniente el uso de diuréticos ya que producen activación neurohormonal con el consiguiente efecto deletéreo. Aunque existen solo algunos ensayos clínicos que establecen su eficacia en este grupo de pacientes (5, 6, 34, 35) su impacto clínico es tan obvio que nadie objeta su uso. Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) requieren generalmente la asociación de un diurético a fin de aumentar la diuresis y disminuir la congestión (7,8) por lo que su efecto parecería ser aditivo.

Los portadores de ICC retienen líquido con el fin de aumentar la presión final diastólica del ventrículo izquierdo y con ello el volumen minuto. Este aumento es generalmente desproporcionado y poco beneficioso ya que produce insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares por dilatación del anillo y congestión pulmonar y sistémica. Los diuréticos reducen el exceso de sal y agua con lo que disminuyen la presión de llenado y la congestión. El aumento del volumen minuto que se produce en algunos casos proba-

blemente corresponda a una mayor competencia del aparato valvular y a una disminución en el estímulo. Neurohormonal (9). Cuando se administra diuréticos en forma desmesurada o en pacientes que no presentan congestión, puede disminuir considerablemente el volumen minuto al disminuir la presión final distólica del ventrículo izquierdo y perder el sarcómero el estímulo mecánico (Ley de Frank Starling). Este efecto se potencia con la administración concomitante de IECA o vasodilatadores. La caída del volumen minuto es la responsable de la fatiga, de la disminución de la presión arterial y del desarrollo de hipotensión ortostática, como así también del aumento de los niveles de urea y creatinina.

En estadios precoces de insuficiencia cardíaca se puede utilizar tiazidas combinadas o no con ahorradores de potasio, diariamente o en forma intermitente (3 ó 4 veces por semana). En los casos más avanzados, especialmente cuando hay compromiso de la función renal es conveniente el uso de diuréticos de asa como la furosemida. Los pacientes con IC severa pueden desarrollar resistencia al tratamiento con diuréticos. Esta resistencia parecería estar relacionada con una concentración disminuida de la droga en el nefrón (flujo renal reducido), por la retención compensadora de sodio, por la hipocloremia y por la absorción disminuida de sodio en el tubo gastrointestinal edematoso. Esta resistencia puede controlarse en algunos pacientes con la administración en infusión continua de grandes dosis de furosemida (1 a 4 gramos diarios) (34, 35). Muchos de esos pacientes requieren de una combinación de furosemida, tiazida y ahorradores de potasio cuando se reinstala la medicación por vía oral. En estos casos se debe monitorizar de cerca los niveles de creatinina, urea y electrolitos.

Los trastornos electrolíticos más frecuentes son la hipokalemia, hipomagnesemia e hiponatremia. Estos están relacionados con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosteron y con el uso de diuréticos. La hiponatremia es consecuencia de un desbalance en el manejo del agua, ya sea por un aumento en su retención o por su excesiva ingesta, (el aumento de an-

giotensina II produce un incremento de hormona anti-diurética y estimula al centro de la sed para aumentar la ingesta de agua) siendo su presencia de mal pronóstico. La hipokalemia e hipomagnesemia deben ser tratadas con suplemento de estas sales o con un esquema de diuréticos apropiados. Los grados leves y moderados de hiponatremia responden por lo general a una disminución en el ingreso e ingesta de agua libre. En caso de no estar recibiendo IECA pueden administrarse estos en dosis bajas a fin de no causar hipotensión. Es conveniente además reemplazar las tiazidas por furosemida. En los casos más severos se debe administrar furosemida por vía endovenosa con el uso concomitante de dopamina o dobutamina (10, 11) Tabla 1.

La normalización de la presión final diastólica del ventrículo izquierdo es el indicador más preciso del tratamiento, ya que su optimización mejora sensiblemente la tolerancia al ejercicio y el grado de disnea (12). No es recomendable el uso de diuréticos como monoterapia ya que produce activación del sistema renina-angiotensina (13).

Tabla 1:  
Régimen de diuréticos recomendados de acuerdo al grado de insuficiencia cardíaca (11)

Leve retención de sodio:  
Tiazidas o baja dosis de diuréticos de asa  
Moderada de ingesta de cloruro de sodio  
Combinar con IECA \*

Moderada retención de sodio:  
Diuréticos de asa (ajustar dosis de acuerdo a función renal)  
Moderada ingesta de cloruro de sodio  
Combinar con IECA \*

Severa retención de sodio:  
Alta dosis de diuréticos de asa con o sin tiazidas  
Moderada ingesta de cloruro de sodio  
Combinar con IECA salvo contraindicación  
Retención de sodio refractaria (requiere internación)  
Diuréticos de asa endovenosos intermitentes  
Diuréticos de asa en infusión continua a alta dosis  
Inotrópicos positivos endovenosos  
Ultrafiltración o hemodiálisis

## VASODILATADORES

Estas drogas relajan tanto al sistema arterial

como al venoso, reduciendo la resistencia periférica e incrementando el reservorio venoso. Estas acciones en pacientes con IC resultan en un aumento del volumen minuto, en una reducción de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, en una disminución de los síntomas y en un aumento en la tolerancia al ejercicio.

Los vasodilatadores más utilizados han sido la combinación de dinitrito de isosorbide con hidralazina (14) y los IECA (15-24). La dosis de hidralazina y la de dinitrito de isosorbide varía considerablemente de acuerdo a cada paciente siendo la ideal de 300 y 160 mg respectivamente. Es aconsejable no administrar los nitritos durante la noche a fin de evitar tolerancia. Los principales efectos adversos son cefalea, hipotensión y en menor grado azotemi. Se ha descrito en casos excepcionales síndrome lúpico (14,18).

Los vasodilatadores más utilizados para el tratamiento de la IC han sido los IECA. Es conveniente comenzar con dosis pequeñas, especialmente en pacientes con hiponatremia ya que este grupo de pacientes presenta altos niveles de actividad de renina plasmática. De ser bien tolerada, es recomendable aumentar la dosis en forma paulatina, ya que ha quedado demostrado la superioridad de las dosis elevadas (24). Tienen un efecto beneficioso sobre el remodelamiento ventricular (45) y sobre los eventos cardiovasculares (46). El efecto beneficioso de estas drogas no está solo relacionado con su efecto hemodinámico, sino también con el mejoramiento de la función endotelial (47).

Es aceptable el uso de IECA si el nivel de creatinina es inferior a 2.5 mg, por decilitro, pero debe suspenderse en caso de incrementarse. En caso de presentar hipotensión es preferible disminuir o suspender la dosis de diuréticos. La respuesta hipotensora severa es más frecuente en los pacientes hiponatremicos. La tos irritativa es probablemente el efecto adverso más frecuente que obliga a suspender su administración. Puede considerarse su reemplazo por losartán, el cual ha probado ser tan o más eficaz que los IECA en los pacientes mayores de 65 años (25,36). Los estudios ELITE II y el Valsartan in Heart Failure Trial que

se encuentran en marcha tienen como objetivo primario demostrar el efecto beneficioso de los antagonistas de angiotensina II sobre la mortalidad en pacientes con IC clase II a IV y fracción de eyección inferior a 40 %. La administración conjunta de anolopril y candesartan mejoró el remodelamiento ventricular, sin lograr efectos clínicos beneficiosos (48).

## DIGOXINA

La digoxina ha sido la droga más utilizada durante los últimos 200 años en pacientes con IC; sin embargo desde los inicios hubo controversia sobre su uso ya que mientras había algunos que lo consideraban como una droga poderosa para otros era un veneno virulento con propiedades deletéreas (26). La digoxina produce inhibición de sodio-potasio ATPasa en la membrana del sarcolema del miocito lo que incrementa la disponibilidad de calcio intracelular y de las proteínas contráctiles, con el consiguiente aumento en la fuerza de contracción miocárdica. En pacientes con IC produce un efecto simpaticolítico disminuyendo la concentración de norepinefrina y de la actividad de renina plasmática (27).

La administración de digoxina produce un aumento del volumen minuto tanto en reposo como en el ejercicio. Este aumento se asocia con reducción en la presión final diastólica del ventrículo izquierdo (28).

La suspensión de su administración empeora significativamente los síntomas (29,30), y si bien no demostró reducir la mortalidad en pacientes en ritmo sinusal, con IC y fracción de eyección menor de 45 % que estaban tratados con diuréticos e IECA, sí disminuyó considerablemente el número de hospitalizaciones (31). Es el único inotrópico de uso oral que no incrementa la mortalidad y puede ser usado en forma crónica, especialmente en grados avanzados de IC con baja fracción de eyección (29, 31). No debe utilizarse digoxina EV en forma rápida en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, ya que induce a vasoconstricción y puede precipitar edema de pulmón (44).

El efecto hemodinámico de la digoxina en pacientes con disfunción diastólica primaria es descono-

cida, aunque ha mejorado la relajación de pacientes tratados por disfunción sistólica (32). Es de gran utilidad en pacientes con fibrilación auricular ya que controla la frecuencia ventricular en reposo (33) y durante el ejercicio si se la asocia a pequeñas dosis de beta bloqueantes o de antagonistas cálcicos.

Uno de los principales problemas con el uso de la digoxina es la intoxicación especialmente cuando se la combina con otras drogas como quinidina o amiodarona. El diagnóstico es en algunos casos difícil dado que los síntomas y los hallazgos electrocardiográficos son poco específicos y la concentración plasmática de la droga no separa adecuadamente a aquellos que están o no intoxicados. El costo de esta práctica es elevado especialmente si se considera el número de pacientes tratados y su uso rutinario no ha probado ser efectivo, por lo que se recomienda su uso sólo cuando se sospecha intoxicación o en aquellos pacientes con elevado riesgo (insuficiencia renal crónica, trastornos electrolíticos etc.) Un error común es efectuar la extracción de sangre antes de las 12 hs. de haber administrado el fármaco, lo que puede llevar a decisiones terapéuticas erróneas (26).

## **MEDIDAS TERAPEUTICAS QUE MEJORAN LA SOBREVIDA**

Prevenir la progresión de la disfunción ventricular y mejorar la supervivencia, son las metas terapéuticas a mediano y largo plazo. Los mecanismos neurohormonales compensadores que se desarrollan en los pacientes portadores de IC son por lo general deletéreos, ya que producen un efecto tóxico directo sobre la fibra miocárdica, aumentan el crecimiento del tejido miocárdico o del vascular y estimulan el desarrollo de remodelación miocárdica, arritmia y eventos tromboembólicos.

## **MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS:**

Es recomendable reducir el consumo de alcohol en todo paciente con IC a no más de 60 ml diarios y de abstinencia total en aquellos pacientes con cardiopatía alcohólica (37). No es recomendable efectuar ejercicios isométricos, ya que estos producen un so-

brecarga hemodinámica guda (38).

La revascularización coronaria, cirugía valvular, cardiomioplastia, marcapasos y defibriladores implantables serán tratados más adelante.

## **MEDIDAS FARMACOLOGICAS: I. INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA**

Numerosos estudios clínicos, han demostrado un efecto favorable sobre la progresión de la disfunción miocárdica y sobre la supervivencia de los pacientes con ICC y fracción de eyección reducida. Este efecto beneficioso se produce en aquellos que han sufrido de un infarto o en pacientes con ICC tengan o no síntomas, siendo mayor el beneficio en los que tienen severo daño de la función ventricular (15-24).

Varios grupos están evaluando el efecto de los IECA sobre la progresión de la placa en la enfermedad aterosclerótica entre los que se puede mencionar el Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE 9.000 pacientes), el Study to Evaluate Carotid Ultrasound Change with Ramipril and Vitamin E (SECURE 700 pacientes), el Quinapril Ischemic Event Trial (QUIT 1775 pacientes) el Simvastatin and Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT 468) y el Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Therapy (PART 600 pacientes).

El losartán ha demostrado tener también un efecto beneficioso sobre la supervivencia en mayores de 65 años ya que redujo la mortalidad en un 46 % en el grupo tratado con losartán sobre el que recibió captopril (25).

No se conoce con exactitud si el beneficio de los IECA es secundario al efecto hemodinámico de la droga, a su función sobre el endotelio, a la reducción de angiotensina II en la plasma y en los tejidos, al incremento de la concentración plasmática de bradikina o del óxido nítrico, o a la inhibición del sistema nervioso autónomo.

## **2. HIDRALAZINA Y DINITRITO DE ISOSORBIDE:**

La combinación de hidralazina con dinitrito

---

de isosorbide prolonga la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca que estaban tratados con digoxina y diuréticos (14). Su beneficio sobre la sobrevida es inferior al del enalapril; sin embargo el efecto sobre la función ventricular y la capacidad para el ejercicio es superior.

### **3. BETA BLOQUEANTES:**

Durante muchos años el tratamiento de la IC estuvo enfocado al fallo de la bomba y por lo tanto el uso de los beta bloqueantes estaba totalmente proscritos. Cuando se tuvo en cuenta que la activación neurohormonal y el remodelamiento eran deletéreos es que se comenzó a utilizar estas drogas.

Estas drogas reducen la mortalidad y el número de hospitalizaciones por descompensación de la IC en pacientes con cardiopatía isquémica, secundarias o idiopática (49-52). Deben iniciarse en dosis bajas (3.125 mg de carvedilol cada 12 hs.) e incrementarse en forma paulatina hasta llegar a dosis máximas (25 mg cada 12 hs.) No deben iniciarse en pacientes descompensados (grado IV). Estos pacientes deben compensarse previamente con diuréticos, IECA y digoxina, siendo conveniente mantener estas drogas al comenzar los beta bloqueantes. El 7 % de los pacientes presentan intolerancia o descompensación de la IC. Los pacientes más beneficiados son los que presentan fibrilación auricular con frecuencia ventricular elevada a pesar de la administración de digoxina. Los beta bloqueantes de primera generación (propranolol) pueden causar edema pulmonar por lo que es conveniente el uso de beta bloqueantes de segunda (metoprolol o bisoprolol) o tercera generación (labetalol, bucindolol o carvedilol) que son mejor tolerados por el paciente. Los efectos beneficiosos se logran luego de 1 a 3 meses de tratamiento.

Varios estudios con beta bloqueantes selectivos o con efecto vasodilatador están en marcha a fin de determinar seguridad y beneficios entre los que se cuentan el BEST (bucindolol, 2.800 pacientes) MERIT-HF (metoprolol, 3.200 pacientes), CIBIS II (finalizado prematuramente por los efectos beneficiosos

del bisoprolol sobre placebo). COPERNICUS (carvedilol, 2.000 pacientes) o CARMEN (metoprolol vs. IECA).

### **4. BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO**

Los bloqueantes cálcicos de primera y segunda generación han demostrado no ser beneficiosos en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, ya que empeoraron los síntomas o disminuyeron la sobrevida (53-56). Este efecto deletéreo probablemente se deba al inotropismo negativo de este grupo de drogas y al efecto adverso sobre las neurohormonas (57).

La fenlodipina (58) y el verapamil (59) tienen un efecto neutral. La amlodipina (60), probablemente sea beneficiosa sobre la sobrevida de pacientes con cardiomiopatías no isquémicas e insuficiencia cardíaca severa, hecho que deberá ser corroborado en el PRAISE II (pacientes con IC secundaria a cardiomiopatía no isquémica tratados con amlodipina). Debe considerarse en pacientes con insuficiencia cardíaca severa e hipertensión arterial no controlada adecuadamente con IECA y diuréticos.

### **5. ANTIARRITMICOS**

El único antiarrítmico que probablemente disminuya la mortalidad de los pacientes con IC severa ha sido la amiodarona (61-63). Es bien tolerado hemodinámicamente, su efecto pro-arrítmico es pobre y es eficaz para controlar arritmias ventriculares y hacer profilaxis auricular.

El mayor beneficio se logra en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (grado 3 ó 4) (61), de etiología no isquémica (64) y con frecuencia cardíaca basal superior a 90 latidos por minuto (62). Al igual que los beta bloqueantes deben administrarse en combinación con inhibidores de la enzima convertidora y diuréticos. La interacción más importante es con digoxina (incrementa sus niveles) y con warfarina. La dosis de mantenimiento recomendada es de 200 a 300 mg diarios. No existen estudios de sobrevida en que se

compare amiodarona con beta bloqueantes como terapia coadyuvante.

## 6. ANTICOAGULACION:

Una de las potenciales complicaciones de los pacientes con IC severa es el tromboembolismo (2 a 3 % pacientes-años) (65-66). Aún no existe consenso sobre la necesidad de anticoagular a todos los pacientes con cardiomiopatía dilatada o solo aquellos con alto riesgo de embolia. Otras drogas han sido utilizadas para disminuir la mortalidad de los pacientes con IC en forma infructuosa como son: agentes inotrópicos (enoximone, amrinone, vesrinone, pimobendan, ibopamine, xamoterol y milrinone), antiarrítmicos (flecainida, encainida, d-sotalol, moricizine) y vasodilatadores (flosequinan, epoprostenolol). Todas estas drogas no han demostrado un efecto beneficioso y algunas de ellas han aumentado la mortalidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Francis GS. Highlights 1993; 8:1-6.
2. Steven ER, Holubkob R, Edmundowicz D et al. J Am Coll Cardiol 1997;30:733-738.
3. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: Hemodynamic and metabolic effects. Circulation 1988; 78:506-15.
4. Burch GE, Walsh JJ, Black WC. Value of prolonged bed rest in management of cardiomegaly. JAMA 1963; 183:81-7.
5. Biddle TL, Yu PN. Effect of furosemide on hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction Am J. Cardiol. 1979; 32:351-353.
6. Hutcheon D, Nemeth E, Quitan D. The role of furosemide alone or in combination with digoxin in the relief of symptoms of congestive heart failure. J Clin Pharmacol. 1980; 20:59-68.
7. Dzau VJ, Hollimberg NK. Renal response to captopril in severe heart failure; Role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia. Ann Intern Med. 1984; 100:777-782.
8. Anand IS, KalkaKS, Ferrari R et al. Enalapril as sole treatment in severe chronic heart failure with sodium retention. Int J Cardiol. 1990; 28:341-346.
9. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB et al. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. Am J Med. 1981; 70:234-239.
10. Leier CV. The major electrolyte disorders of congestive heart failure. ACC Current Journal Review 1996; 5:70-74.
11. Cody RJ Clinical trial of diuretic therapy in heart failure: Research directions and clinical consideration J Am Coll Cardiol 1993; 22 supplement A: 165A.
12. Treatment of subclinical fluid retention in patients with symptomatic heart failure: Effect on exercise performance. J. Heart Lung Transplant 1997; 16:846-853.
13. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Circulation. 1990; 82:1729-1739.
14. Cohn JN, Archibald DG, Phil M. 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; 314:1547-52.
15. CONCESUS Trial Study Group: Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Group. N Engl J Med 1987; 316:1489.
16. SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293.
17. SOLV Investigators: Effect 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.
18. Cohn, JN, 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.
19. Pfeffer MA, Branwald E, Moye LA et al: Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327:669.
20. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342:821.
21. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen et al: A clinical trial of the ACE inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333:1670.
22. Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3 Investigators: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate single and together on 6-weeks mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343:1115.
23. Amrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation (SMILE) Study Investigators: The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Medicine 1995; 332:80.
24. Parker M, ATLAS. American College of Cardiology meeting. Atlanta 1998.
25. Pitt B, Martinez F, et l. Evaluation of Losartan in the Elderly Trial (ELITE) Lancet 1997;349-747-752.
26. Gheorghade M. Digoxin: Resolved and Unresolved Issues. ACC Highlights 1996; 11:1-6.
27. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, et al. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: Direct evidence from sympathetic neural recordings. Circulation 1989; 80:65-77.
28. Ribner HS, Plucinski DA, et al. Acute effects of digoxin on total systemic vascular resistance in congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy: A hemodynamic-hormonal study. Am J Cardiol. 1985; 56:896-904.
29. Paker M. Gheorghade M., Young JB, et al for the RADIANCE Study Group. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. N Engl J Med 1993; 329: 1-7.
30. Uretsky BF, Young JB, Shaidi FB, 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; 22:955-62.
31. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The digitalis investigation group. N Engl J Med 1997; 336:526-33.
32. Eichhorn EJ, Alvarez LG, Willard JE, et al. Digitalis improves myocardial relaxation in patients with heart failure (abstr.) J Am Coll Cardiol. 1992; 19:254A.
33. Redfors A. The effect of different digoxin doses on subjective symptoms and physical working capacity in patients with atrial fibrillation. Acta Med Scand. 1971; 190:307-320.
34. Van Meyel JJ, Smits P, Dormans t, al. Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance. J Intern. Med. 1994; 235:329-34.
35. Gerlag PGG, Ven Meijel JJ. High-dose furosemide in the treatment or refractory congestive heart failure. Arch Intern Med 1988; 148:286-91.
36. Lang R, Elkayan U, Yelen LG. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 30:983-91.

37. Gould L, Zahir M De Martino A, et al. Cardiac effects of cocktail JAMA 1971; 281:1789-802.
38. Mitchell JH, wildenthal K, Static (isometric) exercise and the heart: physiological and clinical considerations. Annu Rev Med 1974; 25:369-81.
39. Bourassa MG, Gurne O, Banddiwala SI et al, for the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Natural History and patterns of current practice in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 22(suppl A): 14 A.
40. Mc Dermont MM, Feinglass J, Lee PI et al. Systolic function readmission rate and survival among consecutively hospitalized congestive heart failure patients. Am Heart J 1997;134:728.
41. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EI et al. Congestive heart failure with normal systolic function Am J Cardiol 1984;54:778.
42. Soufer R, Wohlgelemer D, Vita N, Amuchástegui M et al. Intac systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. Am J Cardiol 1985;55:1032-6.
43. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993; 88:107-15.
44. Cohn JN, Tristani FE, Khatri MI et al. Cardiac and peripheral vascular effects of digitalis in clinical cardiogenic shock. Am Heart J 1998; 155:67-76.
45. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319:80-6.
46. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin -converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994; 90:2056-69.
47. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C et al. Angiotensin-Converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. Circulation 1996; 94:258-65.
48. Yusuf S. RESOLVED. American College of Cardiology meeting. Atlanta 1998.
49. Pacher M, Bristow MR, Cohn JN et al. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N. Engl J Med 1996; 334:1349-55.
50. Bristow MR, Gilbert Em, Abraham WT, et al. For the MOCHA Investigators. Carvedilol produces doses related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation 1996; 94:2807-16.
51. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. For the PRECISE Trial. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. Circulation 1996; 94:2793-9.
52. Pfeffer MA, Stevenson, LW. Beta adrenergic blockers and survival in heart failure. N Engl J Med 1996; 334:1396-7.
53. Francis GS, Calcium channel blockers and congestive heart failure. Circulation 1991; 83:336-8.
54. Elkayam U, Shoton A, Mehra A, et al Calcium channel blockers in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 22(suppl A): 139 A-44A.
55. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarctions. N Engl J Med 1988; 319:385-93.
56. Elkayam U Amin J Mehra et al. A prospective randomized double-blind crossover study to compare the efficacy and safety of chronic congestive heart failure. Circulation 1990; 82:1954-61.
57. Packer M. Pathophysiological mechanisms underlying the adverse effects of calcium channel-blocking drugs in patients with chronic heart failure. Circulation 1989; 80 (suppl V): 59.
58. Cohn JN, Ziesche SM, Loss LE and the V-Heft Study Group. Effect of felodipine on short-term exercise and neurohormone and long term mortality in heart failure: results of V-Heft VIII. Circulation 1995;92 (suppl I) 141.
59. The Danish Study group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and mayor events after acute myocardial infarction. DA-VIT II. Am J Cardiol 1990; 66: 779-85.
60. Packer M, O Connor CM Ghali JK et al: for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of Amlodipine on mortality in severe chronic heart failure. N engl J Med 1996; 335:1107-14.
61. Doval HD, Nul DR, Grancelli HO et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure: Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina GESICA. Lancet 1994; 344:493-8.
62. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, et al. On behalf of the GESICA-GEMA investigators. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 29:1199.
63. Julian DG, Camm AJ, Frangin Gm et al. For the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. Lancet 1997; 349:667-74.
64. Sigh sN, Fletcher RD, Fisher SG et al. For the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia N Engl J Med 1995; 333:77-82.
65. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE et al. Incidence of thromboembolic event in congestive heart failure. Circulation 1993; 87 Suppl VI: VI 94-VI-101.
66. Cohn JN, Benedict CR, Le Jentel TH, et al. Risk of thromboembolism in left ventricular dysfunction: SOLVD. Circulation 1992; 86:Suppl I:I-252. Abstract.

*Tan difícil es para los ricos adquirir la sabiduría, como para los sabios adquirir la riqueza.*

*Epícteto - Filósofo estorío del siglo I de origen esclavo.*