

Papel del tratamiento antihipertensivo en la prevención de la insuficiencia cardiaca

Eulàlia Roig^a y Antonio Coca^b

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Instituto del Tórax. Hospital Clínic (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. España.

^bUnidad de Hipertensión. Instituto de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. España.

Los estudios de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos han demostrado que el descenso sostenido de las cifras de presión sistólica y diastólica reduce la incidencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca (ICC), accidente cerebrovascular e insuficiencia renal, así como la mortalidad asociada a tales complicaciones en todas las razas, a cualquier edad y en ambos sexos. En prevención primaria de la ICC los diuréticos, los bloqueadores betaadrenérgicos (BB), los fármacos que bloquean el SRA, y sus combinaciones, son superiores a las estrategias basadas en calcioantagonistas.

En el tratamiento de la ICC secundaria a hipertensión arterial (HTA) es importante valorar los factores precipitantes, ya que evitar su aparición constituye una parte importante del tratamiento. Debe intentarse mantener el ritmo sinusal, y en presencia de AC x FA, mantener frecuencias cardiacas controladas es básico para evitar la aparición de ICC. No existen estudios farmacológicos que hayan analizado cuál es el mejor tratamiento de la ICC diastólica. Los IECAs y ARA II pueden ser útiles tanto por su efecto antihipertensivo como inductores de regresión de HVI. Los diuréticos deben administrarse cuando hay retención de líquidos. Los BB y algunos antagonistas del calcio que inducen bradicardia, un efecto deseable en estos pacientes, pueden ser de utilidad. El tratamiento del paciente hipertenso con disfunción ventricular izquierda no difiere del tratamiento de la ICC crónica recomendado en las Guías de Práctica Clínica de la ESC y del ACC/AHA. El tratamiento incluye IECAs y BB pues ambos han demostrado reducir la mortalidad de la ICC. Cuando hay contraindicación para los IECAs, deben prescribirse ARA II y cuando hay retención de líquidos deben administrarse diuréticos. Si persisten los síntomas, la digoxina suele ser beneficiosa. La espironolactona añadida a IECAs y BB ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Insuficiencia cardiaca. Hipertrofia ventricular. IECAs. ARA II. Bloqueadores beta.

Role of Antihypertensive Treatment in Heart Failure Prevention

Studies on the primary prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients have shown that sustained reductions in systolic and diastolic pressure decrease the incidence of coronary heart disease, congestive heart failure (CHF), stroke, and kidney failure, as well as the mortality associated with these conditions, in all races and both sexes, irrespective of age. In the primary prevention of CHF, the use of diuretics, beta-blockers, renin-angiotensin system blockers, and their combination is superior to treatment based on calcium channel blockers.

Important aspects of the treatment of CHF due to hypertension are identifying predisposing factors and preventing their appearance. Sinus rhythm should be maintained, though if atrial fibrillation is present, strict heart rate control is essential for preventing the development of CHF. To date, no study has investigated the best pharmacological treatment for diastolic heart failure. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARA IIs) may be useful because they have antihypertensive effects and reverse left ventricular hypertrophy. If there is fluid retention, a diuretic should be administered. Beta-blockers and calcium channel blockers that induce bradycardia, a beneficial effect in these patients, may be useful. The treatment of patients with hypertension and left ventricular dysfunction is no different from that recommended for those with chronic heart failure by clinical guidelines from the European Society of Cardiology and the American College of Cardiology/American Heart Association. Treatment includes the use of ACE inhibitors and beta-blockers since both have been shown to reduce mortality in CHF. When ACE inhibitors are contraindicated, ARA IIs should be prescribed, and when there is fluid retention, diuretics should be administered. If symptoms persist, digoxin may be beneficial. The addition of spironolactone to ACE inhibitors and beta-blockers has been shown to improve survival in these patients.

Key words: Hypertension. Heart failure. Ventricular hypertrophy. Angiotensin-converting enzyme inhibitor. Angiotensin II receptor antagonist. Beta-blocker.

Correspondencia: Dr. A. Coca.
Instituto de Medicina y Dermatología.
Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08046 Barcelona. España.
Correo electrónico: acoca@clinic.ub.es

ABREVIATURAS

PA: presión arterial.
HTA: hipertensión arterial.
PAS: presión arterial sistólica.
PAD: presión arterial diastólica.
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.
IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II.
BB: bloqueadores betaadrenérgicos.
HSA: hipertensión sistólica aislada.
AC x FA: arritmia completa por fibrilación auricular.
BB: bloqueantes beta-adrenérgicos.
ESH: European Society of Hypertension.
ESC: European Society of Cardiology.
STOP: Swedish Trial in Old Patients With hypertension.
MRC: Medical Research Council.
HOT: Hypertension Optimal Treatment.
SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program.
SYST-EUR: Systolic Hypertension in Europe.
HDFP: Hypertension Detection and Follow-up Program.
EWPHE: European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly.
ALLHAT: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.
SYST-CHINA: Systolic Hypertension in China.
SRA: sistema renina-angiotensina.

INTRODUCCIÓN

El objetivo general del tratamiento antihipertensivo es la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada con las cifras elevadas de presión arterial (PA)¹⁻⁵. Para conseguir este objetivo general se deben implementar medidas encaminadas a reducir las cifras de PA al tiempo que minimizar el impacto deletéreo de los demás factores asociados de riesgo cardiovascular.

Puesto que la relación entre las cifras de PA y el riesgo cardiovascular es continua⁶⁻⁸, parece lógico pensar que el objetivo del tratamiento sea reducir la PA a los valores más bajos que el paciente tolere^{1,9}. El VII Informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure², el informe de consenso de la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology¹ de 2003, las directrices de la WHO/ISH¹⁰ de 2003, las británicas³ y canadienses⁴ de 2004 y las guías de las sociedades españolas de Cardiología¹¹ e Hipertensión⁵ de 2005 coinciden en que el objetivo terapéu-

tico que se debe conseguir en todos los pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial de más de 18 años de edad es el descenso estable y sostenido de la presión a cifras < 140 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y a 90 mmHg de presión arterial diastólica (PAD). Tanto las directrices de la ESH/ESC¹ como las españolas⁵ apuntan la conveniencia de alcanzar la presión óptima y estabilizarla en valores del orden de 120-130/80 mmHg o inferiores en la población de hipertensos de menos de 60 años. Finalmente, todas las directrices recomiendan con firmeza la necesidad de reducir la PA a valores < 130/80 mmHg en los pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular establecida, y a cifras < 125/75 mmHg en los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria > 1 g/24 h. En cualquier caso, el objetivo de mantener a los hipertensos tratados con cifras por debajo de 140/90 mmHg es un hecho universalmente admitido.

Los estudios de intervención con fármacos antihipertensivos han demostrado que la reducción sostenida de las cifras de PAS y PAD disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca (ICC), accidente cerebrovascular (ACV) e insuficiencia renal, así como la mortalidad asociada con estas complicaciones⁶. No obstante, la reducción de las cifras de PA se ha demostrado más eficaz en la prevención primaria del ACV que en la protección de las complicaciones cardiacas. A pesar de ello, hay pruebas científicas claras de que la reducción de las cifras de PA en la HTA clásica sistólica-diastólica, en la HTA sistólica aislada del anciano y en los pacientes de alto riesgo cardiovascular se acompaña de una menor incidencia de ICC y de una menor mortalidad asociada con ella.

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Aunque hasta la última década del pasado siglo XX apenas se trataba a los pacientes con HTA sistólica aislada, ya en la década de 1970, los estudios de la Administración de Veteranos demostraron que, tanto en los pacientes de edades medias como en los subgrupos de población anciana, se reducían las complicaciones cardiovasculares en un 46% cuando recibían triple terapia antihipertensiva con reserpina, hidralazina e hidroclorotiacida, en comparación con el placebo¹². Estas primeras observaciones fueron corroboradas por estudios posteriores, como el Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)¹³, el European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE)¹⁴ y el estudio de Coope-Warrender¹⁵.

En la década de 1990 se publicaron 5 estudios clave que demostraron los beneficios del tratamiento antihipertensivo en la población anciana, tanto en pacientes con HTA clásica (estudios STOP, MRC y HOT) como en pacientes con HTA sistólica aislada (estudios SHEP y SYST-EUR).

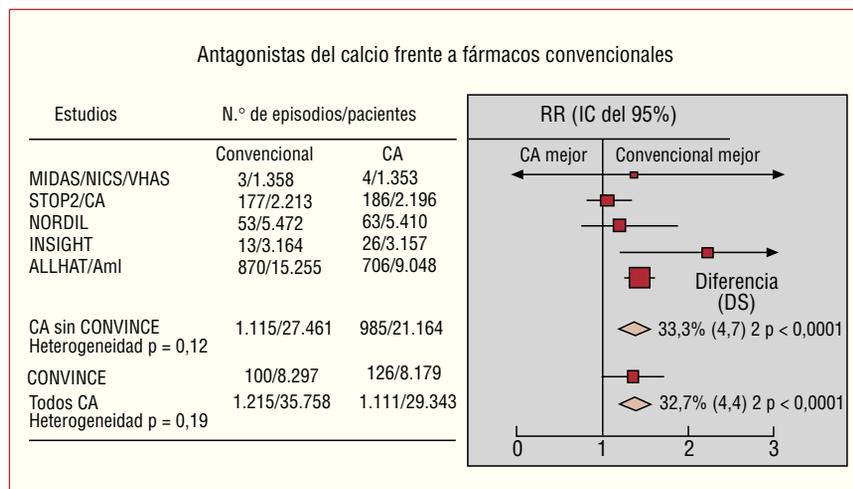


Fig. 1. Metaanálisis que muestra el riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de incidencia de insuficiencia cardiaca para los hipertensos tratados con una estrategia basada en calcioantagonistas (CA), en comparación con el tratamiento convencional (diuréticos y beta-bloqueantes)²³.

STOP-Hypertension fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cuyo tratamiento activo se basó en diuréticos y bloqueadores beta. Los pacientes tenían una edad media de 76 años y a los 2 años de seguimiento se observó una reducción muy significativa del 43% de la mortalidad total en los pacientes tratados¹⁶. El estudio MRC no puso de manifiesto diferencias en la mortalidad, aunque sí las demostró en la prevención de la morbilidad cardiovascular y el ictus¹⁷. El estudio STOP-Hypertension-2 no se realizó a doble ciego y el esquema de tratamiento no incluyó placebo, sino una comparación de 3 grupos de tratamiento activo: diuréticos y bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del calcio. El estudio STOP-2 demostró que tanto los fármacos convencionales como las «nuevas clases» (IECA y antagonistas del calcio) eran igualmente eficaces en la reducción de PA y la prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular de los hipertensos ancianos¹⁸.

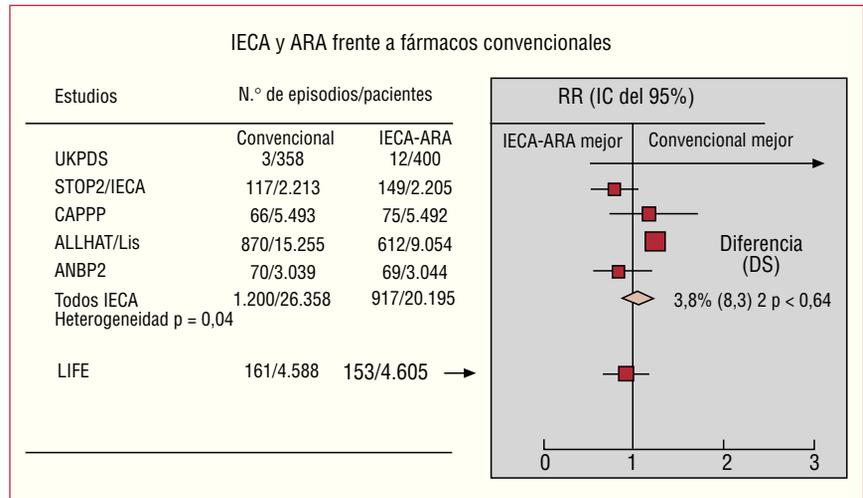
El estudio HOT (Hipertensión Optimal Treatment) se diseñó para identificar la PAD ideal que se podría conseguir con el tratamiento en hipertensos⁹. Una muestra de más de 19.000 hipertensos de entre 50 y 80 años fue aleatorizada para conseguir 3 objetivos terapéuticos distintos ($PAD \leq 90$, ≤ 85 o ≤ 80 mmHg) mediante una estrategia de tratamiento escalonado. Los resultados del subgrupo de pacientes con más de 65 años (30%) fueron similares a los de la población más joven, es decir, menor incidencia de episodios cardiovasculares mayores en los aleatorizados a $PAD \leq 80$ (cuya PAD final promedio fue de 81,1 mmHg). Aunque no se observó ningún beneficio adicional al reducir la PAD por debajo de 70 mmHg, se descartó la presencia de una curva en «J» entre PA y morbimortalidad mientras la PAD no alcanzara valores inferiores a 70 mmHg.

El estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)¹⁹ fue un estudio doble ciego, aleatori-

zado, que incluyó a 4.736 pacientes (edad media 72 años) con hipertensión sistólica aislada (HSA) definida por cifras de PAS > 160 mmHg y de PAD < 90 mmHg. Los valores promedio de PAS/PAD en el momento de la inclusión fueron 177/77 mmHg, respectivamente. De forma aleatoria recibieron tratamiento activo ($n = 2.365$) o placebo ($n = 2.371$). El grupo de tratamiento recibió inicialmente clortalidona, a la que se añadió atenolol (o reserpina si había contraindicación) en los casos en que no se alcanzó el objetivo terapéutico. El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia de episodios cerebrovasculares mortales y no mortales. Tras un seguimiento medio de 4,5 años, la PAS media fue de 155 mmHg en el grupo placebo y de 143 mmHg en el grupo de tratamiento (la reducción neta de la PAS por el tratamiento farmacológico fue 12 mmHg). La PAD se redujo hasta 72 mmHg en el grupo placebo y hasta 68 mmHg en el grupo de tratamiento. La incidencia a los 5 años de ictus fue del 8,2% en el grupo placebo y del 5,2% en el grupo de tratamiento (riesgo relativo [RR] = 0,67). El beneficio del tratamiento se observó en todas las razas y en ambos sexos, así como en todos los grupos de edad, incluso en pacientes mayores de 80 años. La reducción del riesgo también se demostró para el infarto de miocardio no mortal (RR = 0,73) y la insuficiencia cardiaca (RR = 0,68)¹⁹.

El estudio SYST-EUR incluyó a 4.695 pacientes mayores de 60 años diagnosticados de HSA, con una PAS entre 160 y 219 mmHg y una PAD > 95 mmHg. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con nitrendipino ($n = 2.398$), con la posibilidad de asociar enalapril e hidroclorotiacida, o a placebo ($n = 2.297$) en un diseño doble ciego. Tras un seguimiento promedio de 2 años, las cifras de PAS/PAD en el grupo tratado se habían reducido respecto a los valores iniciales en 23 y 7 mmHg, respectivamente, y en 13 y 2 mmHg en el grupo placebo (la reducción neta de la PAS por el tratamiento farmacológico fue de 10

Fig. 2. Metaanálisis que muestra el riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de incidencia de insuficiencia cardiaca para los hipertensos tratados con una estrategia basada en bloqueo del sistema renina-angiotensina (IECA y ARA), en comparación con el tratamiento convencional (diuréticos y betabloqueantes)²³.



mmHg). En el grupo de tratamiento activo la incidencia de ictus se redujo significativamente un 42%, los episodios cardiacos totales lo hicieron en un 31% y la ICC se redujo un 29%. El tratamiento de 1.000 pacientes durante 5 años con nitrendipino (en monoterapia o asociado con enalapril e hidroclorotiacida) previno 29 ictus y 53 episodios cardiacos graves²⁰.

Respecto a las cifras que se deben alcanzar en el anciano, siempre ha habido preocupación por los efectos de una excesiva reducción de la PAD, asociada inexcusablemente con la reducción de la PAS, pues se había señalado la posibilidad de descensos en la perfusión de órganos esenciales, como el corazón o el cerebro, si la reducción era excesiva. Históricamente, algunos investigadores habían apoyado la teoría de la existencia de una curva en «J» para explicar la relación entre PAD y morbimortalidad (incremento de la morbimortalidad cardiovascular tanto para el aumento como para el excesivo descenso de PAD). Sin embargo, los datos obtenidos en el estudio SHEP no apoyan esta hipótesis¹⁹, pues a los 5 años de tratamiento activo la PAD alcanzada fue de 68 mmHg, hecho que se asoció con una reducción del 27% en la incidencia de infarto de miocardio. Conclusiones similares se obtuvieron en los estudios SYST-EUR²⁰ y SYST-CHINA²¹ que, junto con los resultados del estudio HOT⁹, descartan definitivamente el concepto de curva en «J» hasta valores de PAD de 65 mmHg. También el análisis post-hoc realizado por Somes et al²² de los datos del estudio SHEP concluyó que en los hipertensos ancianos se puede reducir la PAD hasta cifras de 65-70 mmHg con total seguridad.

Por su parte, los metaanálisis^{23,24} que reúnen los datos disponibles de los estudios comparativos entre grupos de fármacos o estrategias antihipertensivas respecto a la prevención primaria de ICC a largo plazo no muestran diferencias muy notables o relevantes entre grupos. Parece claro que las estrategias basadas en bloqueadores beta y diuréticos son superiores (reduc-

ción del RR del 33%) a las basadas en antagonistas del calcio en la prevención primaria de la ICC^{23,24} (fig. 1). Sin embargo, no se aprecian diferencias significativas entre los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]) y los bloqueadores beta o los diuréticos en la prevención primaria de la ICC (fig. 2), con la excepción del estudio ALLHAT²⁵. En este último, además de confirmar lo observado en los anteriores estudios respecto a los antagonistas del calcio con una reducción del RR del 38% (fig. 3), la estrategia basada en diuréticos fue superior a la estrategia basada en IECA en la prevención primaria de la ICC tras un período de seguimiento de 5 años, con una reducción del RR del 20% (fig. 4). Finalmente, en este mismo estudio se puso de manifiesto que el tratamiento basado en bloqueadores alfaadrenérgicos aumentaba

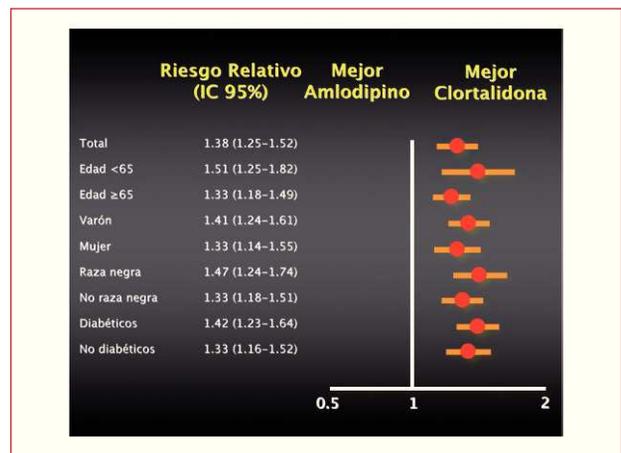


Fig. 3. Riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de incidencia de insuficiencia cardiaca para los hipertensos tratados con una estrategia basada en el calcioantagonista amlodipino, en comparación con los tratados con el diurético clortalidona, en diferentes subgrupos preespecificados del estudio ALLHAT²⁵.

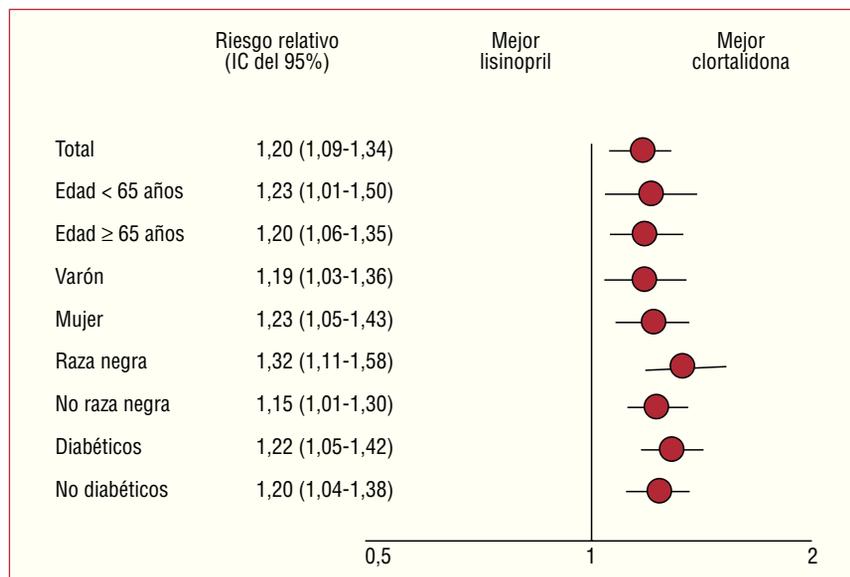


Fig. 4. Riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de incidencia de insuficiencia cardiaca para los hipertensos tratados con una estrategia basada en el IECA lisinopril, en comparación con los tratados con el diurético clortalidona, en diferentes subgrupos preespecificados del estudio ALL-HAT²⁵.

la incidencia de ICC no mortal. Por tanto, según los datos de los estudios mencionados se puede afirmar con absoluta rotundidad que el descenso de las cifras de PA inducido por el tratamiento antihipertensivo reduce la incidencia de ICC en todas las razas, a cualquier edad y en ambos sexos. En prevención primaria de la ICC, los diuréticos, los bloqueadores betaadrenérgicos y los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, y habitualmente sus combinaciones, son superiores a las estrategias basadas en antagonistas del calcio.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En el paciente con HTA, una vez han aparecido los primeros síntomas clínicos de ICC, el tratamiento deberá ajustarse según las recomendaciones de las guías de práctica clínica del tratamiento de la ICC vigentes^{26,27}. La ICC secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda suele ser la fase final de la cardiopatía hipertensiva, aunque con frecuencia la ICC se asocia con una función ventricular preservada, sobre todo en pacientes ancianos y particularmente en mujeres. Es importante resaltar que, en ambos casos, uno de los factores más importantes asociado con un peor pronóstico es siempre el mal control de la HTA.

Insuficiencia cardiaca con función ventricular preservada

La HTA se asocia con una alta incidencia de disfunción diastólica secundaria a alteración de la distensibilidad, que suele ser de causa multifactorial. En este contexto, debido a la alteración de la relajación, en la

fase de llenado rápido ventricular se produce un aumento precoz de la presión intraventricular que se transmite de forma retrógrada a la aurícula izquierda y, de ahí, al lecho pulmonar. El aumento de la presión pulmonar puede causar diferentes grados de edema pulmonar, que se traduce en la aparición de disnea. La disfunción diastólica puede empeorar en determinadas condiciones, como la taquicardia. De hecho, cualquier situación que acorte la diástole dificultará el llenado ventricular. También la hipovolemia o la sobrecarga importante de volumen pueden favorecer la aparición de ICC. Finalmente, la HTA mal controlada favorece la progresión de la hipertrofia ventricular, aumenta la poscarga y el trabajo ventricular, factores que en definitiva empeoran la disfunción diastólica. Debemos recordar que, en los pacientes con ICC, la PAS debe reducirse por debajo de 130 mmHg y la PAD por debajo de 80 mmHg, según las últimas recomendaciones publicadas en las guías^{1,2}.

La disfunción diastólica se diagnostica por un patrón típico de flujo transmitral a través de la eco-Doppler cardiaca que cursa con alteración de las ondas de llenado ventricular izquierdo. Hay diversos grados de disfunción diastólica y, de ellos, el restrictivo es el patrón más severo que, además, suele asociarse con un importante crecimiento de la cavidad auricular^{28,29}. De hecho, la dilatación auricular constituye un signo indirecto de disfunción diastólica y favorece la aparición de fibrilación auricular, que se asocia a frecuencias ventriculares rápidas, situación que suele desencadenar la aparición de ICC descompensada.

En el tratamiento de la ICC diastólica secundaria a HTA es importante valorar los factores precipitantes, ya que evitar su aparición constituye una parte impor-

tante del tratamiento. Por tanto, deben tomarse las medidas necesarias para mantener el ritmo sinusal siempre que sea posible, y en presencia de ACFA, tener la frecuencia cardiaca controlada es básico para evitar la aparición de ICC. Debe evitarse la sobrecarga de volumen, ya que agrava los síntomas, pero al mismo tiempo debemos evitar la hipovolemia, que suele ser mal tolerada y puede causar hipotensión arterial severa. En el paciente hipertenso no es infrecuente que se produzca un edema agudo de pulmón de rápida instauración. Es ésta una complicación grave que se asocia con una alta mortalidad y que puede evitarse con un buen control de la HTA. Aunque en algunas series el pronóstico de la ICC con función ventricular preservada parece mejor que cuando hay disfunción ventricular, estudios recientes han permitido demostrar que ambos tipos de ICC tienen una mortalidad similar^{30,31}.

A diferencia de la ICC por disfunción ventricular, no hay estudios farmacológicos en los que se hayan estudiado fármacos concretos en el tratamiento de la ICC diastólica³². Al valorar los fármacos recomendados en las guías de tratamiento de la ICC observamos que, aunque el grado de recomendación puede ser el máximo, generalmente se basa en el consenso de la opinión de los expertos, puesto que el nivel de evidencia es bajo.

IECA

Pueden ser útiles por su efecto hipotensor y como inductores de regresión de la hipertrofia ventricular. Además, mejoran la relajación y la distensibilidad cardiacas, por lo que pueden ser beneficiosos en la disfunción diastólica ventricular izquierda³². A pesar de estos efectos beneficiosos, en un estudio publicado recientemente y realizado en pacientes de más de 70 años con función ventricular preservada, el perindopril no se asoció con una reducción de la mortalidad, probablemente porque, como se observó a posteriori, la muestra fue insuficiente (852 pacientes)³³. No obstante, con perindopril se redujeron las hospitalizaciones y mejoró la capacidad funcional al primer año. Los IECA reducen las hospitalizaciones por ICC y mejoran los síntomas en pacientes con ICC y función ventricular preservada.

Diuréticos

Deben administrarse cuando hay retención de líquidos, aunque hay que tener presente que una excesiva reducción de la precarga puede inducir bajo gasto cardiaco e inestabilidad hemodinámica. Estudios recientes³⁴ indican que, en pacientes hipertensos, la torasemida se asocia con una mayor reducción de fibrosis miocárdica, efecto beneficioso, ya que se cree que puede reducir la progresión a disfunción ventricular.

Bloqueadores betaadrenérgicos

Mejoran la relajación cardiaca por su efecto lusitropico positivo, por lo que pueden ser beneficiosos en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Además, el hecho de inducir bradicardia es otro efecto deseable en estos pacientes, ya que se alarga la diástole y, con ello, mejora el llenado ventricular^{35,36}.

Antagonistas del calcio

También mejoran la distensibilidad cardiaca³⁷, reducen la hipertrofia ventricular y tienen efecto bradicardizante, tres mecanismos que mejoran la disfunción diastólica en el paciente hipertenso.

ARA-II

Hay pocos datos sobre el efecto de este tipo de fármacos en la disfunción diastólica. En el estudio CHARM³⁸, realizado en pacientes con función ventricular preservada, entre los que más del 60% era hipertenso, el candesartán se asoció con una tendencia hacia la reducción del objetivo combinado de muerte y/o hospitalizaciones por ICC. Actualmente se está realizando el estudio I-PRESERVE, con ibersartán, para analizar su utilidad en el tratamiento de la ICC con función ventricular preservada. De hecho, por sus efectos beneficiosos en el pronóstico de la HTA, probablemente los ARA-II también son eficaces en el tratamiento de la ICC con función ventricular preservada, sobre todo cuando hay intolerancia a los IECA.

Otros

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo, aleatorizado y cruzado, en una muestra pequeña de pacientes, que indica que la corrección de las apneas del sueño tiene un efecto beneficioso en la disfunción diastólica³⁹. Este hallazgo puede explicar, en parte, el efecto beneficioso de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) para corregir las apneas del sueño en el paciente hipertenso. Aunque hay algunos datos iniciales, todavía no se dispone de suficiente información sobre el beneficio de fármacos como las estatinas o la ivabradina en el tratamiento de la ICC con función ventricular preservada.

Insuficiencia cardiaca secundaria a disfunción ventricular

El tratamiento del paciente hipertenso con disfunción ventricular izquierda no difiere del tratamiento de la ICC crónica recomendado en las guías de práctica clínica de la European Society of Cardiology y de American College of Cardiology/Ameri-

can Heart Association^{26,27}, ambas recientemente actualizadas. Sin embargo, sí hay que enfatizar que, también en este caso, el control de la PA es uno de los factores más importantes para determinar el pronóstico.

IECA

Los IECA actúan inhibiendo la enzima causante de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, que es el péptido activo final. Éste tiene un potente efecto vasoconstrictor, favorece la fibrosis, la hipertrofia y el remodelado ventricular izquierdo, por lo que su inhibición se asocia con efectos beneficiosos, tanto sistémicos como tisulares. Además, los IECA también evitan la degradación de las cininas, lo que potencia su efecto vasodilatador.

Los IECA recomendados en las guías para el tratamiento de la ICC son los que han demostrado efectos beneficiosos en los grandes estudios multicéntricos aleatorizados, como captopril, enalapril, lisinopril, trandolapril y ramipril (tabla 1). El captopril se metaboliza en el hígado y el riñón, y tiene una semivida de eliminación de 4 a 6 h. El enalapril es un profármaco, se desesterifica en el hígado y el riñón en la forma activa enalaprilato y su excreción renal es del 95%, por lo que se deben administrar dosis más bajas en la insuficiencia renal. El lisinopril es hidrosoluble y también se excreta por el riñón, su semivida de eliminación es prolongada, por lo que su acción excede las 24 h.

Diversos estudios multicéntricos han demostrado que los IECA disminuyen la mortalidad, así como la progresión de la ICC, tanto postinfarto de miocardio como en la ICC de otras etiologías⁴⁰. En estos estudios, aunque se ha incluido a pacientes con ICC y disfunción ventricular izquierda, cerca del 50% era hipertenso.

En el estudio CONSENSUS⁴¹ (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), una población de 253 pacientes con ICC severa (clase funcional IV de la New York Heart Association [NYHA]) recibió de forma aleatorizada placebo o enalapril (40 mg/día),

que se añadieron al tratamiento convencional durante un período de 6 meses. El objetivo principal del estudio fue la mortalidad por cualquier causa y el secundario, la frecuencia de hospitalización por empeoramiento de la ICC. El tratamiento con enalapril se asoció con una reducción del 27% en la mortalidad global ($p = 0,003$).

En el estudio SOLVD-tratamiento⁴², una población de 2.569 pacientes con ICC leve-moderada, de los que un 43% era hipertenso, fue aleatorizada para recibir placebo o enalapril durante un período medio de 41 meses. El objetivo principal del estudio fue la mortalidad global, y uno de los objetivos secundarios fue el riesgo combinado de muerte y hospitalización por ICC descompensada. El tratamiento con enalapril se asoció con una reducción del 16% de la mortalidad por cualquier causa ($p = 0,003$) y con un 26% de disminución del riesgo de muerte u hospitalización por ICC ($p < 0,0001$). En el estudio SOLVD-prevención⁴³ se estudió a pacientes con disfunción ventricular que se hallaban asintomáticos. Igual que en el estudio anterior, estos pacientes recibieron de forma aleatorizada placebo o enalapril, consiguiendo éste retrasar de forma significativa la aparición de la primera descompensación por ICC.

Diversos estudios han demostrado que los IECA mejoran el pronóstico después de un infarto de miocardio. Así, en el estudio SAVE⁴⁴, los pacientes con disfunción ventricular después de un infarto de miocardio tratados con captopril presentaron un menor número de nuevos episodios de ICC, una menor incidencia de reinfartos y una mejoría del pronóstico. Los datos de este estudio han sido confirmados también en pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca postinfarto de miocardio, como se demostró en los estudios AIRE⁴⁵ y TRACE⁴⁶.

Actualmente hay pruebas científicas suficientes para afirmar que los IECA mejoran los síntomas de los pacientes con ICC crónica y reducen la mortalidad y las hospitalizaciones por ICC. Estos beneficios se han observado en pacientes con síntomas leves, moderados o severos, así como en pacientes con o sin cardiopatía isquémica, por lo que todos los pacientes con ICC secundaria a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo deben tomar un IECA, a menos que tengan alguna contraindicación para ello. Los IECA no deben ser prescritos sin diuréticos en pacientes con una historia actual o reciente de retención de líquidos. No obstante, en pacientes con disfunción ventricular sin signos de congestión no es necesario asociar siempre diuréticos. La mayoría de los efectos secundarios de los IECA puede atribuirse a sus dos acciones principales: la hipotensión, el deterioro de la función renal y la hipercalemia, efectos relacionados con la supresión de la angiotensina. La tos y el angioedema están relacionados con el efecto de potenciación de las cininas.

TABLA 1. Dosificación de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la insuficiencia cardiaca

Fármaco	Fármaco activo	Dosis inicial ICC	Dosis de sostén ICC
Captopril	Captopril	6,25 mg	50 mg/8 h
Enalapril	Enalaprilat	2,5 mg	10-20 mg/24 h
Perindopril	Perindoprilat	2 mg	2-8 mg/24 h
Ramipril	Ramiprilat	1,25 mg	2,5-5 mg/24 h
Lisinopril	Lisinoprilat	2,5 mg	2,5-40 mg/24 h

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

Bloqueadores betaadrenérgicos

Han demostrado reducir la mortalidad, tanto por ICC como por muerte súbita, en pacientes con ICC, y también las hospitalizaciones por descompensación de ésta. Junto con los IECA, constituyen la primera línea de tratamiento de la ICC^{26,27}. Numerosos estudios farmacológicos apoyan estos datos. El primero que demostró una reducción de la mortalidad fue el Carvedilol Heart Failure Study⁴⁷, donde se observó una reducción del riesgo de muerte del 65% con carvedilol en pacientes con ICC en clase funcional II-III de la NYHA y disfunción ventricular. También, en el estudio COPERNICUS⁴⁸, en el que se administró carvedilol a pacientes con ICC severa, se observó beneficio del carvedilol, que redujo la mortalidad en estos pacientes. En el estudio CIBIS II⁴⁹ participaron 2.647 pacientes con ICC (clase funcional III y IV de la NYHA) y fracción de eyección $\leq 35\%$, que recibieron de forma aleatorizada bisoprolol o placebo. En este estudio, bisoprolol demostró una reducción significativa de la mortalidad global que era atribuible sobre todo a la reducción de la muerte súbita, observándose una reducción de ésta del 42% ($p = 0,001$). La disminución del número de reingresos por ICC fue también significativa, del 32% ($p < 0,0001$), mientras que la necesidad de trasplante cardiaco fue similar en los 2 grupos.

En el estudio multicéntrico MERIT-HF⁵⁰ participaron 3.991 pacientes, un 44% considerado hipertenso, con una fracción de eyección $\leq 40\%$, estabilizados en tratamiento con diuréticos e IECA en dosis optimizadas. Se incluyó a pacientes con disnea de esfuerzo, en clase funcional II-III de la NYHA, que recibieron de forma aleatorizada, succinato de metoprolol o placebo. En el grupo que recibió metoprolol, la mortalidad global se redujo de forma muy significativa, un 34% ($p < 0,006$), comparada con la del grupo que recibió placebo. Además, también se redujeron de forma muy significativa las hospitalizaciones por cualquier causa y las hospitalizaciones por ICC.

Desde hace poco, disponemos de los resultados del estudio SENIORS⁵¹ realizado en 2.128 pacientes con ICC de edad avanzada, con una edad media de la población estudiada del 76 ± 5 años. En este estudio, además del tratamiento convencional, los pacientes recibieron de forma aleatorizada nebivolol o placebo, demostrándose una buena tolerancia a pesar de la edad y una reducción significativa del objetivo combinado de mortalidad global más hospitalizaciones de causa cardiovascular en el grupo que recibió nebivolol; este beneficio era independiente de la edad, el sexo y la fracción de eyección.

A pesar de estos resultados, los bloqueadores betaadrenérgicos tienen algunas contraindicaciones, como la insuficiencia ventricular izquierda aguda descompensada, los bloqueos auriculoventriculares, y situaciones que comportan inestabilidad hemodinámica con hipo-

TABLA 2. Dosificación de bloqueadores betaadrenérgicos en la insuficiencia cardiaca

Fármaco	Dosis inicial ICC	Dosis de sostén ICC
Carvedilol	3,125 mg/12 h	25 mg/12 h
Bisoprolol	1,125 mg/12 h	10 mg/24 h
Metoprolol	25 mg/12 h	100 mg/12 h
Nebivolol	1,25 mg/24 h	10 mg/24 h

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

tensión y mala perfusión periférica. En pacientes con disfunción ventricular izquierda estable, iniciar el tratamiento en dosis bajas suele ser bien tolerado; tanto el metoprolol como el bisoprolol, que son bloqueadores betaadrenérgicos cardioselectivos, han demostrado ser eficaces iniciados en dosis de 25 mg/12 h el metoprolol y de 2,25 mg/día el bisoprolol (tabla 2). Entre los bloqueadores betaadrenérgicos de tercera generación, el carvedilol no es cardioselectivo y se acompaña de efecto vasodilatador debido a un bloqueo alfa asociado; la dosis de inicio aconsejable es de 3,125 mg/12 h.

ARA-II

Los ARA-II actúan bloqueando el receptor AT_1 y evitan las acciones mediadas por la unión de la angiotensina a este receptor. Al igual que los IECA, contribuyen de forma efectiva al bloqueo de la activación neurohormonal en la ICC. Aunque no han demostrado ser superiores a los IECA, sí se ha establecido el criterio de no inferioridad⁵², por lo que son el tratamiento de elección cuando hay intolerancia a los IECA, como se manifiesta en las guías de tratamiento de la ICC, tanto europeas como americanas. Estas últimas van más lejos y afirman que es razonable que los pacientes que ya toman ARA-II por otra causa, en la mayoría por HTA, y desarrollan ICC, puedan seguir con el ARA-II como primera línea de tratamiento²⁷.

Los ARA-II estudiados en la ICC han sido el valsartán y el candesartán. El primero se valoró en el estudio VAL-HeFT^{52,53}, donde pacientes ya tratados con IECA, bloqueadores betaadrenérgicos y diuréticos recibieron de forma aleatorizada valsartán o placebo. Aunque el valsartán no redujo la mortalidad global, sí se observó una reducción significativa de las hospitalizaciones por ICC. El candesartán estudiado en el estudio CHARM⁴⁰, añadido al tratamiento convencional o cuando había intolerancia a los IECA, demostró reducir el objetivo combinado de muerte y hospitalización por ICC. En este estudio, un 50% de los pacientes se hallaba diagnosticado de HTA.

Diuréticos

Los diuréticos están indicados cuando hay retención hídrica y signos de congestión; además, se utilizan

cuando se presenta un cuadro de descompensación aguda, donde son muy eficaces para reducir la disnea^{26,27}. Entre los diuréticos hay que destacar la furosemina, la torasemida y la bumetanida, que son diuréticos del asa, mientras que las tiazidas y los antagonistas de la aldosterona actúan en el túbulo distal. Existen pocos estudios que hayan analizado el impacto de los diuréticos sobre el pronóstico⁵⁴, siendo los antagonistas de la aldosterona los que mayor beneficio han demostrado. En el estudio RALES⁵⁵, la espironolactona, en pacientes con ICC en clase funcional III-IV de la NYHA demostró reducir de forma significativa la mortalidad. Al igual que en el estudio EPHEsus⁵⁶, realizado en pacientes con ICC después de un infarto agudo de miocardio, la eplerenona añadida al tratamiento convencional también se asoció con una reducción significativa de la mortalidad. En este estudio, un 60% de pacientes tenía antecedentes de HTA. Ambos fármacos han demostrado reducir, además, la muerte súbita en ambos estudios. Actualmente se están estudiando nuevos diuréticos; uno de los más avanzados es el tolvaptán, un antagonista del receptor V₂ de la vasopresina, cuyo estudio preliminar fue esperanzador⁵⁷ y ya se ha realizado un estudio multicéntrico, el EVEREST, que ha finalizado recientemente, aunque sus resultados todavía no se han hecho públicos.

Digital

Los efectos beneficiosos de la digital en la ICC, más que a su efecto inotrópico positivo, se deben a su efecto sobre la activación neurohormonal. En el estudio DIG⁵⁸ realizado en pacientes con ICC y ritmo sinusal, la digoxina no se asoció con una reducción significativa de la mortalidad, aunque sí redujo las hospitalizaciones por ICC descompensada. Al revisar este estudio años más tarde se ha señalado que puede haber un aumento del riesgo en los pacientes del sexo femenino con el tratamiento con digoxina. Actualmente se ha confirmado que este aumento del riesgo se halla relacionado con la concentración en plasma de digoxina y que dosis más bajas, que son efectivas para modular la activación neurohormonal, son más beneficiosas en el tratamiento de la ICC⁵⁹.

Hidralacina-dinitrato de isosorbida

En un estudio realizado en la década de 1980, el uso de hidralacina y dinitrato de isosorbida, comparado con placebo, redujo la mortalidad, pero no las hospitalizaciones en pacientes con ICC⁶⁰. Cuando, más tarde, esta combinación se comparó con los IECA, fue notablemente inferior⁶¹. No obstante, esta combinación puede tener aún opción en el tratamiento de la ICC, como señalan las guías de tratamiento tanto europeas como americanas, de tal modo que puede ser considerada en caso de intolerancia a los IECA y los ARA-II,

aunque hay que recordar que la combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida en las dosis que se recomiendan suele ser mal tolerada. En un estudio reciente realizado en población de raza negra, principalmente en hipertensos, esta combinación añadida al tratamiento convencional con IECA y bloqueadores betaadrenérgicos se asoció con reducción significativa de la mortalidad⁶². Con estos resultados se ha señalado que estos fármacos son especialmente beneficiosos en la raza negra al aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico, mecanismo relacionado con la hipertensión arterial.

Bloqueadores alfaadrenérgicos

No hay pruebas científicas de que estos fármacos sean de utilidad en el tratamiento de la ICC de origen hipertensivo, por lo que no están recomendados en el tratamiento de ésta. Sin embargo, pueden administrarse en combinación con el tratamiento convencional para el control de la HTA.

Antagonistas del calcio

Aunque tienen un papel importante en el tratamiento de la HTA, cuando aparece ICC por disfunción sistólica ventricular izquierda dejan de estar recomendados. Por una parte, por su efecto inotrópico negativo, especialmente el verapamilo y el diltiazem, y por otra, por su efecto bradicardizante, puesto que no se recomienda añadirlos a los bloqueadores betaadrenérgicos. Los antagonistas del calcio de nueva generación no han demostrado reducir la mortalidad de pacientes con ICC en comparación con placebo, cuando se añadían al tratamiento convencional^{63,64}.

CONCLUSIONES

Los estudios de intervención con fármacos antihipertensivos han demostrado que el descenso sostenido de las cifras de PAS y de PAD reduce la incidencia de cardiopatía isquémica, ICC, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal, así como la mortalidad asociada a tales complicaciones. Aunque la reducción de las cifras de presión se ha demostrado más eficaz en la prevención primaria del accidente cerebrovascular que en la protección de las complicaciones cardíacas, existe una robusta clara evidencia de que el descenso de PA en la hipertensión clásica sistó-diafásica, la hipertensión sistólica aislada del anciano y en los pacientes de alto riesgo cardiovascular, se acompaña de una menor incidencia de insuficiencia cardíaca y de una menor mortalidad asociada a la misma en todas las razas, a cualquier edad y en ambos sexos. En prevención primaria de la ICC, los diuréticos, los BB, los fármacos que bloquean el SRA, y sus combinaciones, son superiores a las estrategias basadas en calcioantagonistas.

La ICC secundaria a HTA suele asociarse a función ventricular preservada. En su tratamiento es importante prevenir los factores precipitantes, como las arritmias, la hipervolemia y el mal control de la HTA. No existen estudios farmacológicos que hayan estudiado cuál es el mejor tratamiento de la IC con función ventricular preservada por lo que tanto los IECAs como los ARA II y los BB pueden ser de utilidad.

El tratamiento del paciente hipertenso con disfunción ventricular izquierda no difiere del tratamiento de la ICC crónica recomendado en las Guías de Práctica Clínica de la European Society of Cardiology y del American College of Cardiology/AHA. El tratamiento incluye IECA y BB, pues ambos han demostrado reducir la mortalidad de la ICC. Cuando hay contraindicación para los IECAs deben prescribirse ARA-II y cuando hay retención de líquidos deben administrarse diuréticos. Si persisten los síntomas, la digoxina suele ser beneficiosa puesto que permite reducir el número de reingresos por ICC. Finalmente, la espironolactona asociada a IECAs y BB ha demostrado también mejorar la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
- Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens.* 2004;18:139-85.
- Khan NA, McAlister FA, Campbell NR, Feldman RD, Rabkin S, Mahon J, et al. The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part II-Therapy. *Can J Cardiol.* 2004;20:41-54.
- Sociedad Española de Hipertensión. Guía española de hipertensión arterial 2005. *Hipertensión.* 2005;22 Suppl 2:s1-s84.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Meaton J, et al. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure. Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;355:765-74.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial. Mortality after 10 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation.* 1990;82:1616-28.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population Data. *Arch Intern Med.* 1993;153:598-615.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755-62.
- World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1983-92.
- Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:66-90.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on mortality in hypertension III. Influence of age, diastolic blood pressure, and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. *Circulation.* 1972;45:991-1004.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA.* 1979;242:2562-71.
- Amery A, Brixko P, Clement D, De Schaepdryver A, Fagard R, Forte J, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet.* 1985;1:1349-54.
- Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ.* 1986;293:1145-51.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension). *Lancet.* 1991;338:1281-5.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ.* 1992;304:405-12.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354:1751-6.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265:3255-64.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst- eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet.* 1997;350:757-64.
- Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen J, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 1998;16:1823-9.
- Somes GW, Pahor M, Shorr IR, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 1999;159:2004-9.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens.* 2003;21:1055-76.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet.* 2003;362:1527-35.
- The ALLHAT investigators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA.* 2002;288:2981-97.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:1115-40.
- Hunt S, and writing committee members. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic Heart

- failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines, 2005.
28. M Maurer, D Spevack, D Burkhoff, I Kronzon. Diastolic dysfunction. Can it be diagnosed by doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1543-9.
 29. Aurigemma G, Gaasch W. Diastolic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:1097-105.
 30. Sacha R, Tu J, Lee D, Austin P, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction I a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355:260-9.
 31. Varela-Roman A, González-Juantey JR, Basante P, Trillo R, García-Seara J, Martínez-Sande J, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Heart.* 2002;88:249-54.
 32. Wu E, Yu C. Management of diastolic heart failure: a practical review of pathophysiology and treatment trial data. *Int J Clin Pract.* 2005;59:1239-46.
 33. Cleland J, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, on behalf of PEP-Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338-45.
 34. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Lerman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2028-20.
 35. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2006;27:2387-93.
 36. Aronow W, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol vs no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus ACEI. *Am J Cardiol.* 1997;80:207-9.
 37. Setaro J, Zaret B, Schulman D, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol.* 1990;66:981-6.
 38. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66.
 39. Arias M, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamar J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function. Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation.* 2005;112:375-83.
 40. Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al, for the ACE-inhibitor myocardial infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1575-81.
 41. The CONSENSUS trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe heart failure. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-31.
 42. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
 43. The SOLVD 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;327:685-91.
 44. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
 45. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1997;342:821-8.
 46. Kober L, Top-Pedersen C, Carlsen J, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al., for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-6.
 47. Packer M, Bristow M, Chon J, Colucci W, Fowler M, Gilbert E, et al, for the US 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.
 48. Packer M, Coats A, Fowler M, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. COPERNICUS trial. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
 49. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
 50. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-7.
 51. Flather M, Shibata M, Coats A, Van Veldhuisen D, Parkhomenko A, Borbola J, et al. FASTRACK Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
 52. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez E, Rouleau JL, Kober L, Maggioni A, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
 53. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang Y, et al, for the Val-Heft Heart Failure Trial Investigators. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-Heft echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:970-8.
 54. Cosín J, Díez J; TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:507-13.
 55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-11.
 56. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
 57. Gheorghiadu M, Niazi I, Oyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, et al. Vasopresin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind randomized trial. *Circulation.* 2003;107:2690-6.
 58. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
 59. Adams K, Gheorghiaie M, Urestky B, Patterson J, Schwartz T, Young J. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:946-53.
 60. Cohn J, Archivald D, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, 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.
 61. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:303-10.
 62. Taylor A, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al, for the African-American Heart Failure Trial Invest-

- tigators. Combination of isosbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-57.
63. Cohn J, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dinkman B, Loeb H, et al. Effect of calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation.* 1997;96:856-63.
64. Thackray S, Witte K, Clark A, Cleland JG. Clinical trials update: Optime,-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:209-12.