

Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basado en la evidencia

Antònia Agustí Escasany, Marta Durán Dalmau, Josep M.^a Arnau de Bolós, Dolores Rodríguez Cumplido, Eduard Diogène Fadini, José Casas Rodríguez^b, Enrique Galve Basilio^a y Nicolás Manito Lorite^c

Fundación Institut Català de Farmacologia. Servicios de Farmacología Clínica y ^aCardiología. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona. ^bABS Raval Sud. Barcelona. ^cServicio de Cardiología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Introducción y objetivos. Se han elaborado unas recomendaciones de tratamiento de la insuficiencia cardíaca a partir de la revisión sistemática de la evidencia disponible sobre los distintos tratamientos farmacológicos.

Material y métodos. La revisión se ha centrado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica y sistólica. Se identificaron todos los estudios publicados en inglés sobre los tratamientos farmacológicos de la insuficiencia cardíaca. Para cada tratamiento se clasificaron las evidencias en función de: *a*) variables de eficacia (reducción de la mortalidad y de los ingresos hospitalarios, mejoría de la clase funcional, fracción de eyección y de la tolerancia al ejercicio), y *b*) nivel de calidad de la evidencia según una escala de evaluación. También se revisaron las evidencias sobre las comparaciones y las combinaciones de los tratamientos, y sobre su toxicidad y costes.

Resultados. Las pautas de tratamiento han sido definidas en función de la clase funcional de la NYHA y se han clasificado en las categorías A, B o C según el nivel de calidad de la evidencia disponible. Las evidencias de mortalidad se han considerado las más importantes. Se han tenido en cuenta los fármacos de primera elección, las alternativas y otros posibles tratamientos.

Conclusiones. Se dispone de suficiente información para elaborar recomendaciones terapéuticas en todas las fases de la insuficiencia cardíaca basadas en evidencias sobre variables, como la reducción de la mortalidad o de los ingresos hospitalarios. Esto pone de manifiesto el interés y la prioridad de utilizarlas en el proceso de evaluación y mejora de resultados en este proceso patológico.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Inhibidores de la enzima conversiva. Diuréticos. Bloqueadores beta.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 715-734)

Evidence Based Treatment of Heart Failure

Introduction and objectives. Recommendations for the treatment of heart failure were carried out by a systematic review of the available evidence of the different pharmacologic treatments.

Material and methods. The review focused on the treatment of chronic and systolic heart failure. All the studies published in english about the pharmacologic treatment of heart failure were identified. The evidence of every pharmacologic treatment was classified according to: *a*) efficacy variables (reduction of mortality and hospitalizations, improvement of functional class, ejection fraction and exercise tolerance), and *b*) the level of quality of the evidence according to an evaluation scale. The evidence was also reviewed for the comparisons and the combinations of the pharmacologic treatments, as well as for the toxicity and costs of treatments.

Results. The recommendations were defined according to the NYHA functional class and were classified in the A, B and C categories according to the level of quality of the available evidence. The evidence on mortality was considered the most important. First line drugs, the alternatives and other possible treatments were taken into account.

Conclusions. There is enough evidence based on information about some variables such as reduction of mortality or hospitalizations to carry out treatment recommendations in all stages of heart failure. This points out the interest and the priority of using them in the evaluation and improvement of the results of heart failure.

Key words: *Heart failure. Conversive enzyme inhibitors. Diuretics. Beta blockers.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 715-734)

Correspondencia: Dra. A. Agustí Escasany.
Fundación Institut Català de Farmacologia.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospitals Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: ag@icf.uab.es

Recibido el 30 de octubre del 2000.

Aceptado para su publicación el 2 de febrero del 2001.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca constituye la etapa final común de la mayoría de enfermedades cardíacas. Presenta una elevada incidencia y prevalencia, sobre todo en edades avanzadas, y se prevé un incremento de la enfermedad con el envejecimiento progresivo de la po-

ABREVIATURAS

NYHA: New York Heart Association.

IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

blación y el aumento de la supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio pero que quedan con una función ventricular alterada.

En países como los EE.UU. o Inglaterra, la prevalencia de la enfermedad en la población general se sitúa entre 3 y 20 por 1.000 habitantes, pero sobrepasa los 100 por 1.000 habitantes en la población con una edad igual o superior a 65 años¹⁻³. La incidencia anual es de 1 a 5 por 1.000 habitantes, pero se duplica por cada década de la vida a partir de los 45 años¹⁻³.

La morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca también es elevada. La mayoría de estudios longitudinales de más de 10 años de seguimiento, incluido el estudio Framingham, se realizaron antes de la aceptación generalizada del uso de IECA y situaban la mortalidad anual para los pacientes con insuficiencia cardíaca de ligera a moderada (clase funcional II-III de la NYHA) entre un 20 y un 30%, y para los enfermos con insuficiencia cardíaca grave en más del 50%^{4,5}. En los EE.UU. y también en Inglaterra, la insuficiencia cardíaca motiva por lo menos el 5% de los ingresos hospitalarios y la frecuencia de éstos se ha duplicado en los últimos 10-15 años en varios países europeos (Holanda, Escocia y Suecia) y en los EE.UU.³. Además, se ha calculado que el coste del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la mayor parte causado por los ingresos hospitalarios, supone entre el 1,2 y el 2% del gasto total en salud de varios países como Inglaterra, los EE.UU., Francia, Nueva Zelanda o Suecia^{1,3}.

En la última década, la investigación clínica sobre la insuficiencia cardíaca se ha centrado básicamente en la búsqueda de nuevos tratamientos, pero a pesar de los avances conseguidos, la morbimortalidad de la enfermedad no parece que haya disminuido^{6,7}. En España, los resultados de un estudio reciente indican que entre 1989 y 1993 se redujeron las diferencias entre regiones en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad respecto a 1980-1984, pero que todavía podría mejorar mucho más⁸.

Esta falta de mejora del pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca probablemente obedece a varios factores, pero en distintos estudios se ha documentado una insuficiente utilización de algunos de los fármacos que mejoran la supervivencia de estos enfermos, y una cierta variabilidad en el manejo de la insuficiencia cardíaca entre los distintos especialistas y entre países⁹⁻¹³.

En este sentido, la elaboración y posterior difusión de unas guías de tratamiento puede contribuir a me-

jorar esta realidad. De hecho, en los últimos años se han publicado varias guías de tratamiento o documentos de consenso sobre el manejo de la enfermedad¹⁴⁻¹⁷. La insuficiencia cardíaca reúne la mayoría de los factores que se ha sugerido que determinan la necesidad de definir unas pautas de tratamiento para un proceso patológico determinado (visibilidad del problema de salud y medida de su impacto en el sistema sanitario; identificación de las intervenciones a aplicar en el diagnóstico y el tratamiento de la condición clínica elegida; ausencia de consenso entre los profesionales sanitarios respecto a la idoneidad de las intervenciones seleccionadas; disponibilidad de evidencia científica en torno a la idoneidad de los procedimientos a incluir en las guías, y presencia de variabilidad en el tratamiento de la enfermedad)¹⁸⁻²⁰. Las presentes recomendaciones de tratamiento pretenden ser una herramienta útil que permita mejorar los síntomas y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca mediante la aplicación de los conocimientos disponibles. Para ello se han elaborado a partir de una revisión exhaustiva y sistemática de la información disponible y se han clasificado de acuerdo con la calidad de la evidencia que las sustenta.

MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión se ha centrado en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y sistólica que se encuentran tanto en las fases sintomáticas de la enfermedad como en la fase inicial asintomática. En cambio, no se han incluido recomendaciones para los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica o aguda. Asimismo, se ha centrado básicamente en las estrategias farmacológicas y no se han revisado las estrategias no farmacológicas. Estas recomendaciones de tratamiento van dirigidas tanto a los especialistas en cardiología como a los de medicina familiar y comunitaria o médicos generales, y en su elaboración ha intervenido un equipo multidisciplinario constituido por farmacólogos clínicos, cardiólogos y médicos de medicina familiar y comunitaria.

Para elaborar las pautas de tratamiento, en una primera fase se han identificado, a partir de las bases de datos MEDLINE (desde el 1 de enero de 1966 al 31 de diciembre de 1998) y EMBASE (desde el 1 de enero de 1974 al 31 de diciembre de 1998), todos los estudios publicados en lengua inglesa sobre los distintos tratamientos de la insuficiencia cardíaca. Además, desde el 31 de enero de 1998 hasta el momento de redactar el manuscrito se ha llevado a cabo una búsqueda y seguimiento de las más recientes publicaciones. En una segunda fase, para cada una de las estrategias farmacológicas se han revisado y clasificado las evidencias disponibles en función de: a) variables de eficacia (reducción de la mortalidad y de los ingresos hospitalarios y de la mejoría de los síntomas o de la clase fun-

TABLA 1. Escala de evaluación de la evidencia de la Agencia Catalana de Evaluación de Tecnología Médica*

| Niveles de evidencia (de mayor a menor) | Calidad de la evidencia | Tipo de diseño del estudio |
|--|-------------------------|--|
| I | A | Metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados |
| II | A | Ensayos clínicos controlados y aleatorizados de muestra amplia |
| III | A | Ensayos clínicos controlados y aleatorizados de muestra reducida |
| IV | B | Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados |
| V | B | Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados, controles históricos |
| VI | B | Estudios de cohorte |
| VII | B | Estudios de casos y controles |
| VIII | C | Series clínicas no controladas: estudios descriptivos (seguimiento de la enfermedad, vigilancia epidemiológica, registros, bases de datos) |
| IX | C | Comités de expertos, conferencias de consenso, casos anecdóticos |

*Adaptada de Jovell AJ et al. *Aten Primaria* 1997; 20: 259-266.

cional según la clasificación de la NYHA, de la fracción de eyección o de la tolerancia al ejercicio), y *b*) el nivel de calidad de la evidencia, para lo cual se utilizó la escala de la Agencia Catalana de Evaluación de Tecnologías Médicas que se expone en la tabla 1. Así mismo, se ha recogido información sobre las características de los pacientes incluidos en los estudios (sexo, edad, fracción de eyección, clase funcional según la clasificación de la NYHA, etiología de la insuficiencia cardíaca y tratamientos concomitantes) y cuando procedía, sobre los resultados de los análisis de subgrupos. Siguiendo la misma estrategia, también se han revisado las evidencias de eficacia disponibles sobre las comparaciones entre los distintos tratamientos farmacológicos y sobre las combinaciones entre ellos. Así mismo, se han revisado las evidencias disponibles sobre la toxicidad de las distintas estrategias farmacológicas en los pacientes con insuficiencia cardíaca y sobre el coste de los distintos tratamientos; se han incluido únicamente los análisis publicados de coste-efectividad.

Por último, en una tercera fase se han definido las pautas de tratamiento clasificándolas en las categorías A, B o C en función del nivel de calidad de la evidencia disponible para cada una de las estrategias farmacológicas (tabla 2). Jerárquicamente, las evidencias de mortalidad se han considerado como las más importantes. Las recomendaciones subjetivas, no apoyadas en ningún tipo de evidencia pero que se ha considerado necesario hacer, se han clasificado en la categoría C y nivel de evidencia IX, es decir, basadas en opinión de expertos o documentos de consenso (tablas 1 y 2).

RESULTADOS

Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina

El tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) reduce la mortalidad de

TABLA 2. Definición y categorización de la calidad de la evidencia*

| Calidad de la evidencia | Recomendación |
|-------------------------|---|
| A | Existe adecuada evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la práctica |
| B | Existe cierta evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la práctica |
| C | Existe insuficiencia evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la práctica |

*Adaptada de Jovell et al. *Aten Primaria* 1997; 20: 259-266.

los pacientes con insuficiencia cardíaca de ligera a grave (nivel I) y mejora el pronóstico de aquellos que están en las fases iniciales de la enfermedad y se encuentran asintomáticos (nivel II). El resultado de dos metaanálisis pone de manifiesto que el tratamiento con IECA reduce la mortalidad por cualquier causa de los pacientes con insuficiencia cardíaca; en el más reciente, con un número superior de ensayos incluidos, la reducción fue del 17% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 10-24%) (tabla 3)^{21,22}. Esto significa que se puede prevenir una muerte por cada 15 pacientes tratados. El beneficio se observó tanto en los enfermos de bajo como de alto riesgo, aunque fue mayor para los que presentaban un peor pronóstico y se encontraban en fases más avanzadas de la enfermedad (reducción del 36% en pacientes con una mortalidad igual o superior al 15% anual y del 12% para aquellos con una mortalidad inferior al 15% anual). En el ensayo SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) de prevención en pacientes con una fracción de eyección igual o inferior a 35% pero asintomáticos, se observó una reducción de la mortalidad en el grupo tratado con enalapril en comparación con placebo, pero la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa (8%; IC del 95%, 8-21%)²³, aunque sí lo

TABLA 3. Resumen de las evidencias disponibles del efecto sobre la mortalidad de las distintas estrategias farmacológicas en comparación con placebo

| | IECA | Digoxina | Bloqueadores β-adrenérgicos | Espironolactona | Hidralazina y nitratos | Amiodarona |
|---|--------------------------|----------------------------------|--|------------------------------------|---------------------------|-----------------|
| Nivel de evidencia | I | II | I | II | II | I |
| Magnitud del beneficio: | | | | | | |
| RRA (IC del 95%) | 6,5% (4,8-8,1%) | 0,3% (-1,9-2,5%) | 5,9% (4,1-7,7%) | 11,3% (6,7-16%) | 5,4% (-2,4-13,3%) | 1,3% (0,1-2,7%) |
| RRR (IC del 95%) | 17% (10-24%) | 1% (-7-9%) | 29% (20-37%) | 30% (18-40%) | 34% (4-54%) | 13% (1-22%) |
| N.º de pacientes | | | | | | |
| a tratar (IC del 95%) | 15 (12-21) | - | 17 (13-24) | 9 (6-15) | 18 | 77 (37-1.000) |
| Características de los pacientes | | | | | | |
| Clase funcional de la NYHA | II-IV | II-III | II-III | III-IV | * | ** |
| Tratamiento de base | Diuréticos y digoxina | IECA (94%) y diuréticos (81%) | IECA (70-100%) y diuréticos (75-100%) | IECA (95%) diuréticos (100%) | Diuréticos y digoxina | - |
| Duración del tratamiento (meses; mediana [rango]) | 3-6 (2-42) | 37 (28-58) | 6 (3-32) | 24 | 24 | (5-30) |

RRA: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo. *FE media ≤ 30%. **FE media ≤ 24%, media de 84,5 extrasistolas ventriculares por hora y un 56,8% con alguna salva de taquicardia ventricular.

fue la reducción del número de pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca o murieron en el grupo tratado con enalapril en comparación con el grupo placebo (29%; IC del 95%, 21-36%) y la del número de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca o que murieron en el grupo con enalapril en comparación con placebo (20%; IC del 95%, 9-30%).

En los distintos ensayos clínicos con IECA, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca recibieron, además, tratamiento de base con diuréticos y digoxina²¹, y la media de duración del tratamiento con IECA en los amplios ensayos clínicos que han demostrado reducción de la mortalidad ha sido prolongada (42 meses en los ensayos SOLVD)^{23,24}.

El tratamiento con IECA reduce la mortalidad de los pacientes con infarto de miocardio reciente y disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca sintomática (nivel I). En uno de los metaanálisis anteriormente citados, el tratamiento con IECA redujo la mortalidad total en los pacientes con infarto de miocardio reciente y disfunción ventricular en un 20% (IC del 95%, 12-26%)²¹. La media de duración del tratamiento con IECA fue de 50 meses. Estos resultados han sido corroborados por los obtenidos en un metaanálisis de reciente publicación y realizado a partir de los datos individuales de los pacientes²⁵.

El tratamiento con IECA reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (nivel I) y mejora los síntomas y la clase funcional en las distintas fases de la enfermedad (nivel II). En uno de los metaanálisis, el riesgo de morir por cualquier causa o ingresar por

descompensación de la insuficiencia cardíaca fue un 35% inferior en los tratados con IECA que en el grupo control (IC del 95%, 26-43%)²¹ (tabla 4). Es decir, se puede prevenir un ingreso por insuficiencia cardíaca o una muerte por cada 10 enfermos tratados. El beneficio no difirió entre los pacientes en las distintas fases de la enfermedad (NYHA de I a IV). Así mismo, tanto en el ensayo SOLVD de tratamiento como en el CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) se apreció una mejoría de por lo menos una clase funcional en una mayor proporción de pacientes del grupo que recibió IECA en comparación con el grupo placebo, y una menor proporción que en el grupo placebo empeoró por lo menos una clase^{24,26}.

Los resultados del tratamiento con IECA sobre la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio han sido variables (nivel III). En algunos estudios se ha observado un aumento de la fracción de eyección en los pacientes tratados con IECA²⁷⁻³⁰ pero en otros, su efecto no ha sido superior al del placebo³¹⁻³⁴. En uno de los ensayos con un mayor número de pacientes se describió un aumento de la fracción de eyección con enalapril (véase más adelante); sin embargo, este estudio carecía de grupo control con placebo³⁵. En general, el efecto de los IECA sobre la tolerancia al ejercicio ha sido favorable al tratamiento con estos fármacos en las distintas pruebas de andar^{27,29-34,36-40} y variable en los estudios que han utilizado las pruebas con bicicleta^{28,32,37,41-48}.

La frecuencia de efectos adversos con IECA es superior a la observada con placebo. La hipotensión ar-

TABLA 4. Resumen de las evidencias disponibles del efecto sobre la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca de las distintas estrategias farmacológicas en comparación con placebo

| | IECA | Digoxina | Bloqueadores β-adrenérgicos | Espironolactona | Amiodarona |
|--|--------------------------|----------------------------------|--|---------------------------------|---------------|
| Nivel de evidencia | I | II | I | II | II |
| Magnitud del beneficio: | | | | | |
| RRA (IC del 95%) | 10,2% (8,1-12,3%) | 7,9% (5,7-10,1%) | 7% (4,9-9%) | 9,6% (5,1-14%) | 2,5% |
| RRR (IC del 95%) | 35% (26-43%) | 28% (21-34%) | 33% (23-42%) | 35% (23-46%) | 19% (-10-44%) |
| N.º de pacientes a tratar (IC del 95%) | 10 (8-12) | 13 (10-17) | 14 (11-20) | 10 (7-20) | - |
| Características de los pacientes | | | | | |
| Clase funcional de la NYHA | II-IV | II-III | II-III | III-IV | - |
| Tratamiento de base | Diuréticos y digoxina | IECA (94%) y diuréticos (81%) | IECA (70-100%) y diuréticos (75-100%) | IECA (95%) diuréticos (100%) | |
| Duración del tratamiento (meses; mediana [rango]) | 3-6 (2-42) | 37 (28-58) | 6 (3-32) | 24 | 24 |

*Hospitalización por IC o muerte. RRA: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

terial, la fatiga, la tos y la azotemia son los efectos indeseados más frecuentes (nivel II). Los datos de toxicidad del tratamiento con IECA en los pacientes con insuficiencia cardíaca provienen fundamentalmente de los ensayos SOLVD⁴⁹. En general, el tratamiento con IECA fue peor tolerado que el placebo y aproximadamente un 30% de los pacientes presentó algún efecto adverso, el doble que en el grupo placebo, que fue motivo de retirada en el 15% de los pacientes, también el doble que en el grupo placebo. Los efectos adversos que presentaron con mayor frecuencia los enfermos tratados con enalapril que los del grupo placebo fueron hipotensión arterial (14,8 frente al 7,1%; $p < 0,0001$), azotemia (3,8 frente al 1,6%; $p < 0,0001$), tos (5,0 frente al 2,0%; $p < 0,0001$), fatiga (5,8 frente al 3,5%; $p < 0,0001$), hiperpotasemia (1,2 frente al 0,4%; $p = 0,0002$) y angioedema (0,4 frente al 0,1%; $p < 0,05$).

Distintos IECA han reducido la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca en amplios ensayos clínicos, aunque el número de enfermos tratados con enalapril es superior. No se dispone de ensayos que hayan comparado el efecto sobre la mortalidad entre los diferentes IECA. No obstante, distintos fármacos IECA han reducido la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca en amplios ensayos clínicos (enalapril, ramipril, captopril y trandolapril)^{23,24,26,50-52}, y en los metaanálisis anteriormente citados no se observó heterogeneidad de efecto entre los estudios, lo que sugiere una consistencia de efecto para los distintos fármacos de los ensayos, aunque el número de pacientes tratados con enalapril es más elevado y también la precisión con la que se ha podido estimar la reducción de la mortalidad.

La eficacia de dosis elevadas de IECA es superior a la de dosis bajas (nivel II). Resultados de ensayos re-

cientes sugieren una mayor eficacia de las dosis altas de IECA en comparación con las dosis bajas. En el ensayo NETWORK, la mortalidad en el grupo tratado con 20 mg al día de enalapril (2,9%) fue inferior a la de los tratados con 10 o 5 mg al día (3,3 y 4,2%, respectivamente), aunque el número de acontecimientos en los grupos con dosis bajas de IECA fue muy inferior al que se esperaba y las diferencias no fueron estadísticamente significativas⁵³. Además, en este estudio, la duración del tratamiento fue tan sólo de 6 meses. En el ensayo ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), el número de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca fue inferior en los tratados con 30-35 mg al día de lisinopril que en los que recibieron 2,5 o 5 mg al día, y en el grupo con dosis altas también fue menor la mortalidad, aunque la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa⁵⁴. Además, hay que tener en cuenta que las dosis medias utilizadas en otros ensayos (SOLVD de tratamiento y CONSENSUS) en los que se ha demostrado claramente una reducción de la mortalidad han sido de 16-18 mg al día.

El efecto del tratamiento con IECA sobre la mortalidad se ha comparado con pocas estrategias. Tan sólo se dispone de los resultados de ensayos clínicos en los que se ha comparado el efecto de los IECA sobre la mortalidad con el de la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida y con el del losartán (véanse los apartados correspondientes a estos fármacos y la tabla 5)^{35,55}. Su efecto sobre la frecuencia de ingresos hospitalarios y sobre la mejora de la clase funcional se ha comparado con la combinación hidralazina y dinitrato de isosorbida³⁵, y con losartán^{55,56}, con furosemida⁵⁷⁻⁶⁰, con digoxina⁶¹⁻⁶⁴ y con losartán^{55,56,65,66}, respectivamente (véanse los apartados correspondientes a estos fármacos). El efecto de los IECA sobre la frac-

TABLA 5. Resumen de las evidencias disponibles en las que se ha comparado el efecto sobre la mortalidad de las distintas estrategias farmacológicas

| | IECA frente a losartán | IECA frente a hidralazina y nitratos |
|---|---|--------------------------------------|
| Nivel de evidencia | II | II |
| Magnitud del beneficio | | |
| RRA (IC del 95%) | 1,8% (-0,7-4,5) | 7% (1,4-13%) |
| RRA (IC del 95%) | 12% (-5-25%) | 28% (2-48%) |
| N.º de pacientes a tratar (IC del 95%) | - | 14 (8-71) |
| Características de los pacientes | | |
| Clase funcional de la NYHA | II-III | II-III |
| Tratamiento de base | Diuréticos, digoxina y bloqueadores β -adrenérgicos (24%) | Diuréticos y digoxina |
| Duración del tratamiento (meses; mediana) | 18 | 24 |

RRA: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

ción de eyección se ha comparado en algún estudio con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida³⁵, con digoxina^{61,63} y con losartán^{65,66} (véanse los apartados correspondientes a estos fármacos).

Diuréticos

Para los diuréticos de asa, los más frecuentemente utilizados en los pacientes con insuficiencia cardíaca, no se dispone de datos sobre su efecto sobre la mortalidad. No se dispone de información sobre el efecto del tratamiento con diuréticos de asa sobre la mortalidad o la frecuencia de ingresos por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en todos los amplios ensayos clínicos en los que se ha demostrado una reducción de la mortalidad y/o del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca para las distintas estrategias farmacológicas, más del 90% de los pacientes recibían tratamiento de base con este tipo de diuréticos.

El tratamiento con diuréticos de asa mejora los síntomas de los pacientes con insuficiencia cardíaca (nivel III). En algunos ensayos clínicos con un número reducido de pacientes, el tratamiento con diuréticos de asa ha mejorado los síntomas de los enfermos con insuficiencia cardíaca, en especial de aquellos que presentaban signos manifiestos de retención hidrosalina o que ya habían presentado algún episodio previo de estas características⁶⁷⁻⁶⁹. De hecho, los resultados de alguno de estos ensayos ponen de manifiesto que la retirada del tratamiento con diuréticos puede ser mal tolerada, especialmente en los pacientes que ya han presentado

síntomas de retención hidrosalina^{68,69} y que, sobre todo en estos casos, el tratamiento con diuréticos de asa produce, en comparación con los IECA, una mejoría de los síntomas superior (nivel III)^{70,71}.

La combinación con una tiazida o con espironolactona mejora los síntomas de pacientes refractarios al tratamiento con diuréticos de asa (nivel VIII). En algunas series que han incluido generalmente un número reducido de pacientes en fases avanzadas de la enfermedad (clase funcional III o IV) y refractarios al tratamiento con furosemida (desde 120 mg por día por vía intravenosa a dosis en general superiores por vía oral) se ha observado una mejoría de los síntomas y de los signos de retención hidrosalina al añadir de manera temporal un diurético con un mecanismo de acción distinto (una tiazida o espironolactona)⁷²⁻⁷⁷.

No se dispone prácticamente de información sobre la toxicidad de los diuréticos de asa en los pacientes con insuficiencia cardíaca. En las series de casos en que se han administrado combinaciones de un diurético de asa con una tiazida o espironolactona se han observado con frecuencia alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia e hiper o hipopotasemia) y disminución de la función renal.

Espironolactona a dosis bajas

Distintos estudios han puesto de manifiesto la importancia de la aldosterona en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (retención de sodio, activación del sistema simpático, inhibición del parasimpático, etc.)^{78,79}. Por otro lado, se ha sugerido que el tratamiento con IECA bloquea tan sólo de forma parcial la producción de aldosterona^{80,81}. Estos resultados, junto con los de alguna evidencia inicial de que la combinación de espironolactona a dosis bajas, no diuréticas, con un IECA a las dosis habituales y un diurético de asa era bien tolerada⁸², han llevado a la realización de ensayos para determinar si el tratamiento con dosis bajas de espironolactona mejora el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El tratamiento con espironolactona a dosis bajas reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave tratados con IECA (nivel II). Recientemente, los resultados del ensayo RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) han demostrado que el tratamiento con espironolactona a dosis bajas (25 mg al día) reduce la mortalidad total en un 30% (IC del 95%, 18-40%) en comparación con el grupo con placebo⁸³. Sobre la base de los resultados de este ensayo se puede prevenir una muerte tratando a 9 pacientes durante 2 años (tabla 3). La mayoría de los enfermos incluidos en el estudio se hallaban en clase funcional III o IV de la NYHA y la reducción

de la mortalidad se produjo tanto a expensas de una disminución de las muertes por insuficiencia cardíaca progresiva como de las muertes súbitas. En el ensayo, el 100% de los pacientes recibían, además, tratamiento con diuréticos de asa, un 95% con IECA y alrededor del 75 y del 10% con digoxina y bloqueadores β -adrenérgicos, respectivamente (tabla 3).

El tratamiento con espironolactona a dosis bajas reduce la frecuencia de ingresos por insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas (nivel II). En el ensayo RALES se observó una reducción del 35% (IC del 95%, 23-46%) de la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con espironolactona en comparación con el grupo placebo. Esto significa que se puede prevenir un ingreso por descompensación de la insuficiencia cardíaca por cada 10 pacientes tratados. Además, una proporción superior de enfermos mejoró al menos una clase funcional en el grupo con espironolactona en comparación con el grupo placebo (41 frente al 33%) y una proporción inferior empeoró también al menos una clase funcional en comparación con el grupo placebo (38 frente al 48%).

La ginecomastia es un efecto indeseado destacable del tratamiento con espironolactona a dosis bajas (nivel II). En el ensayo RALES, la espironolactona a dosis bajas fue en general bien tolerada, no se observó un riesgo de hiperpotasemia superior al del grupo placebo (1 frente al 2%), aunque no se permitió el tratamiento adicional con ningún otro diurético ahorrador de potasio ni se recomendaba la administración de suplementos orales de potasio a no ser que se produjera una hipopotasemia. Únicamente la frecuencia de ginecomastia entre los varones fue superior en el grupo tratado que en el control (10 frente a 1%; $p < 0,001$) y fue motivo de retirada del estudio con más frecuencia en el grupo con espironolactona que en el placebo.

Digoxina

El tratamiento con digoxina no reduce la mortalidad total de los pacientes con insuficiencia cardíaca (nivel II). En el ensayo clínico DIG (Digitalis Investigation Group) el tratamiento con digoxina no produjo ningún efecto sobre la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (tabla 3), aunque se observó una tendencia estadísticamente no significativa a que redujera la mortalidad por insuficiencia cardíaca progresiva⁸⁴. Dado que en los pacientes con fibrilación auricular el uso de digoxina se considera plenamente indicado⁸⁵, en el ensayo sólo se incluyeron pacientes en ritmo sinusal. Además, la mayoría se hallaban en clase funcional II y III de la NYHA, y más del 80% recibieron tratamiento de base con diuréticos y aproximadamente un 95% con IECA. El 70% de los pacientes se mantuvo dentro del

margen terapéutico (de 0,5-2,0 ng por ml) con una dosis diaria de digoxina de 0,25 mg.

El tratamiento con digoxina reduce la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca (nivel II) y mejora la sintomatología de los pacientes con insuficiencia cardíaca (nivel II). En el ensayo DIG se observó una reducción del 28% (IC del 95%, 21-34%) de la frecuencia de ingresos por insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con digoxina en comparación con el grupo placebo, y del 6% de la frecuencia total de hospitalizaciones. Según los resultados de este ensayo se puede prevenir un ingreso por descompensación de la insuficiencia cardíaca tratando a 13 pacientes durante un tiempo medio de 37 meses (tabla 4). El efecto del tratamiento con digoxina sobre la sintomatología ha sido variable en los distintos estudios, en algunos ha mejorado los síntomas mientras que en otros su efecto no ha sido superior al del placebo. Sin embargo, los resultados de un metaanálisis sobre estos estudios indicaron un efecto favorable del tratamiento con digoxina⁸⁶, y más recientemente, en los ensayos PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin) y RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme), una proporción superior de pacientes empeoró de los síntomas de insuficiencia cardíaca en el grupo en el que se retiró el tratamiento con digoxina en comparación con el grupo en el que se mantuvo^{87,88}.

El tratamiento con digoxina mejora la fracción de eyección (nivel III), mientras que su efecto sobre la tolerancia al ejercicio ha sido variable (nivel III). En general, el efecto de la digoxina sobre la fracción de eyección ha sido favorable^{61,87-90}. En cambio, en los distintos estudios, y con independencia de la prueba utilizada, el efecto de la digoxina sobre la tolerancia al ejercicio ha sido variable; la ha mejorado en algún estudio^{87-89,91} y en otros su efecto no ha sido superior al del placebo^{61,90,92}.

El tratamiento con digoxina se asocia a un riesgo de intoxicación digitalica y de hospitalización por esta causa (nivel II). En el ensayo DIG se sospechó intoxicación digitalica en una proporción superior de los pacientes tratados con digoxina que en el grupo tratado con placebo (11,9 frente al 7,9%) y una mayor proporción de pacientes fue hospitalizada por esta causa en el grupo con digoxina que en el placebo (2,0 frente a 0,9%; $p < 0,001$)⁸⁴. Las razones que con mayor frecuencia llevaron a la sospecha de intoxicación digitalica fueron la presencia de arritmia supraventricular (2,5 frente a un 1,2% en el grupo digoxina y placebo, respectivamente) o de bloqueo de segundo o tercer grado (1,2 frente a 0,4%).

El efecto de la digoxina sobre la mortalidad no se ha comparado en ningún estudio con otras estrategias tera-

péuticas, y en los escasos estudios en que se ha comparado su efecto sobre la fracción de eyección o los síntomas con el de los IECA, los resultados han sido favorables a estos últimos en la mejoría de los síntomas⁶¹⁻⁶⁴ y a la digoxina en la mejoría de la fracción de eyección^{61,63}.

Bloqueadores β -adrenérgicos

El tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave tratados con IECA (nivel I). El resultado de varios metaanálisis así lo indica⁹³⁻⁹⁶ y en el más recientemente publicado la reducción fue del 29% para la mortalidad total, del 30% para la muerte súbita y del 34% para la mortalidad por insuficiencia cardíaca⁹⁶. Sobre la base de los resultados de este metaanálisis se puede prevenir una muerte tratando a 17 pacientes durante un tiempo medio de 6 meses (tabla 3). Desde entonces se han publicado, además, los resultados de otro ensayo clínico con metoprolol que confirman estos datos⁹⁷. La gran mayoría de pacientes incluidos en los ensayos con bloqueadores β -adrenérgicos se encontraban en clase funcional II-III de la NYHA, permanecían estables de su enfermedad y recibían, además, tratamiento de base con diuréticos (75-100%), IECA (70-100%) y digoxina (34-100%). En los distintos estudios, el tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos se inició a dosis bajas, con un aumento progresivo durante varias semanas, y se mantuvo un control estricto de su tolerabilidad.

Recientemente, en el último congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en Amsterdam, se han presentado los resultados del ensayo COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Trial) con carvedilol⁹⁸. Este ensayo, que sólo incluía a pacientes en clase funcional de la NYHA IV ha sido detenido prematuramente porque se ha constatado una menor mortalidad en los pacientes tratados con carvedilol que en los del grupo tratado con placebo (11,4 frente al 18,5%).

En cambio, el ensayo clínico BEST (Beta-blocker Evaluation Survival Trial) con bucindolol ha sido detenido por falta de reducción de la mortalidad en el grupo tratado en comparación con el placebo. Algunas de las razones que *a priori* se han dado para explicar esta falta de eficacia son la posible actividad simpaticomimética intrínseca del fármaco, la inclusión en el ensayo de una mayor proporción de pacientes de raza negra (los bloqueadores β -adrenérgicos podrían ser menos eficaces en esta población)⁹⁹ y/o el posible efecto vasodilatador directo del bucindolol¹⁰⁰.

El tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos reduce la mortalidad de los pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio (nivel I). Los resultados de un metaanálisis y de varios ensayos clínicos han puesto de manifiesto que el tratamiento a largo plazo

con bloqueadores β -adrenérgicos reduce la mortalidad de los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente¹⁰¹⁻¹⁰⁴. En términos absolutos, los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento son los que presentan un elevado riesgo de reinfarcto o muerte (fracción de eyección baja, arritmias), aunque se ha descrito una reducción de la mortalidad para un amplio espectro de pacientes tratados con bloqueadores β -adrenérgicos, incluidos los de bajo riesgo^{105,106}.

El tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos reduce el número de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca, mejora la clase funcional y la fracción de eyección (nivel I). Los resultados de uno de los metaanálisis anteriormente citados demuestran que el tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos reduce en un 41% (IC del 95%, 26-52%) el riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca⁹⁵. Esto significa que se puede prevenir un ingreso por descompensación de la insuficiencia cardíaca por cada 14 pacientes tratados durante un tiempo medio de 6 meses (tabla 4). El tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos produce un incremento medio de la fracción de eyección del 29% (la fracción media fue de $0,23 \pm 0,04$ en el grupo con placebo y de $0,31 \pm 0,04$ con bloqueadores β -adrenérgicos), aumenta en un 32% (IC del 95%, 1-74%) la probabilidad de que mejoren la clase funcional y reduce en un 30% (IC del 95%, 4-50%) la probabilidad de que la empeoren⁹⁵.

El efecto de los bloqueadores β -adrenérgicos sobre la tolerancia al ejercicio ha sido variable (nivel III). En los distintos estudios, el efecto de los bloqueadores β -adrenérgicos sobre la tolerancia al ejercicio, con independencia del fármaco utilizado o del tipo de prueba, ha sido variable¹⁰⁷⁻¹²⁴.

En general, el tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos ha sido bien tolerado (nivel II). Teniendo en cuenta que se trata de ensayos clínicos controlados y que se han administrado en una escalada estricta de las dosis, el tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos ha sido bien tolerado. En dos de los amplios ensayos clínicos, la frecuencia de retiradas en el grupo tratado con bloqueadores β -adrenérgicos fue similar a la del grupo placebo^{125,126} y en el ensayo con carvedilol fue inferior¹²⁷. En general, la proporción de pacientes que se ha retirado por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ha sido superior en el grupo con placebo. En cambio, las causas más frecuentes de retirada en el grupo tratado con bloqueadores β -adrenérgicos han sido el mareo, la bradicardia y la hipotensión, aunque para ninguno de estos efectos las diferencias han llegado a ser estadísticamente significativas.

Los amplios ensayos con resultados favorables de reducción de la mortalidad se han realizado con carvedilol, bisoprolol y metoprolol. Se ha sugerido que

los bloqueadores con efecto vasodilatador podrían tener un mayor efecto sobre la reducción de la mortalidad total que los no vasodilatadores, en especial en los pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica⁹⁶. Sin embargo, habrá que esperar los resultados de ensayos en curso para corroborar o no esta afirmación. En un ensayo clínico comparativo de reciente publicación, carvedilol y metoprolol mejoraron de forma similar los síntomas y la fracción de eyección de pacientes con insuficiencia cardíaca, la mayoría en clase funcional III¹²⁸.

El efecto de los bloqueadores β -adrenérgicos sobre la mortalidad, los ingresos hospitalarios, los síntomas o la fracción de eyección no se ha comparado con ninguna otra estrategia.

Otros vasodilatadores

Antagonistas del receptor T_1 de la angiotensina

Los efectos de losartán sobre la mortalidad son similares a los de los IECA (nivel II). En el ensayo ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly II) no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad total y las muertes súbitas entre los pacientes tratados con captopril y losartán (15,9 frente a 17,7%; RR = 0,88; IC del 95%, 0,75-1,05 para la mortalidad total, y 7,3 frente a 9,0%; RR = 0,80; IC del 95%, 0,63-1,03 para las muertes súbitas, respectivamente)⁵⁵ (tabla 5), aunque para las muertes súbitas se obtuvo una $p = 0,08$. Los pacientes incluidos en este ensayo se encontraban mayoritariamente en clase funcional II o III de la NYHA y recibían, además, tratamiento de base con diuréticos, digitálicos y un 24% con bloqueadores β -adrenérgicos. Los resultados del ensayo ELITE II contrastan con los obtenidos en el ensayo preliminar ELITE, aunque en éste la mortalidad no era la variable principal del estudio⁵⁶. La menor experiencia con este tipo de fármacos y los resultados del ensayo ELITE II han llevado a considerar el losartán únicamente como una alternativa a los IECA para aquellos pacientes que no toleren el tratamiento con estos fármacos. De manera reciente se ha finalizado el ensayo Val-HeFT (Valsartan In HT Trial) en el que se investiga si la combinación de un IECA y un antagonista del receptor T_1 de la angiotensina comporta alguna ventaja en relación con el uso de un IECA solo. Sus resultados no han sido publicados.

Los efectos de losartán sobre la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca y la mejora de la sintomatología son similares a los de los IECA (nivel II). En el ensayo ELITE II no se observaron diferencias de efecto entre losartán y captopril en la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca (17,1 frente al 18,6%; $p = 0,32$) o la mejora de la sintomatología.

Los efectos de losartán sobre fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio son similares a los de los IECA (nivel III). En los estudios publicados hasta el momento no se han observado diferencias entre los efectos del tratamiento con losartán y los de los IECA sobre la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio^{65,66}.

El tratamiento con losartán es mejor tolerado que el tratamiento con IECA (nivel II). En los ensayos se ha retirado un porcentaje superior de pacientes por efectos adversos en el grupo tratado con captopril que en el tratado con losartán (20,8 frente a 12,2%; $p < 0,002$ en el ELITE y 14,7 frente al 9,7%; $p < 0,001$ en el ELITE II). El único efecto que ha supuesto una diferencia estadísticamente significativa en el número de retiradas ha sido la tos (3,8 frente al 0%; $p < 0,002$ en el ELITE y 2,7 frente al 0,3%; $p < 0,001$ en el ELITE II).

Hidralazina y nitratos

La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida reduce la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca (nivel II) aunque su efecto es menor que el de los IECA (nivel II). En el ensayo V-HeFT I (Vasodilatador-Heart Failure Trial) esta combinación produjo una reducción de la mortalidad total de un 34% en comparación con el grupo placebo¹²⁹. Según los resultados de este ensayo se puede prevenir una muerte tratando a 18 pacientes con la combinación durante 2 años (tabla 3). Sin embargo, en el V-HeFT II se observó a los 2,5 años del inicio del estudio una reducción de la mortalidad del 28% en el grupo tratado con enalapril en comparación con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida³⁵. Según los resultados de este ensayo se puede prevenir una muerte tratando a 14 pacientes con enalapril durante 2 años en lugar de con la combinación (tabla 5). El beneficio se produjo básicamente por una mayor reducción en el número de muertes súbitas. El 94% de los pacientes incluidos en el V-HeFT II se encontraban en clase funcional II-III de la NYHA y todos los enfermos recibieron, además, tratamiento de base con diuréticos y digitálicos. Para la hidralazina, la dosis media del estudio fue de 199 mg al día y para el dinitrato de isosorbida fue de 100 mg al día.

El efecto de la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida sobre la frecuencia de ingresos por insuficiencia cardíaca es similar al de los IECA (nivel II). En el ensayo V-HeFT II no se observaron diferencias en la frecuencia de ingresos hospitalarios entre los pacientes tratados con enalapril y los tratados con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida (18,9 frente al 18,4%).

La combinación mejora la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio en comparación con placebo y

su efecto es superior al observado con los IECA (nivel II). En el ensayo V-HeFT I, la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida mejoró la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio en comparación con el grupo con placebo y su efecto fue superior al observado con enalapril en el ensayo V-HeFT II. El incremento de la fracción de eyección fue de 0,033 en el grupo tratado con la combinación y de 0,021 con enalapril ($p = 0,026$) y el consumo de oxígeno en el momento de máximo ejercicio aumentó en el grupo tratado con la combinación, pero no en el grupo con enalapril (la diferencia máxima se observó a los 6 meses pero continuaba siendo estadísticamente significativa a los 2 años). Por este efecto diferencial sobre la mortalidad, la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio se había sugerido que los pacientes se podrían beneficiar del uso combinado de los 3 fármacos (hidralazina, nitratos e IECA), aunque no se dispone de resultados sobre el efecto de la administración conjunta³⁵.

El tratamiento con enalapril es mejor tolerado que la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida (nivel II). En el V-HeFT II se retiró el tratamiento con hidralazina a un 29% de los pacientes, con dinitrato de isosorbida a un 31% y con enalapril a un 22%. Los efectos que ocasionaron la retirada del tratamiento con la combinación fueron con mayor frecuencia la cefalea (21 frente a 7% con enalapril), las palpitaciones (5 frente a 2%) y la congestión nasal (4 frente a 2%). Con enalapril, la tos (37 frente a 29%) y la hipotensión sintomática (28 frente a 20%) fueron los efectos adversos más frecuentes, aunque no ocasionaron más retiradas que en el grupo con la combinación (1 frente a 1% y 5 frente a 4%, respectivamente).

Bloqueadores de los canales del calcio

El tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio no reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y no se puede descartar que la aumente (nivel II). La información disponible para el diltazem y el verapamilo proviene fundamentalmente de ensayos realizados en pacientes con infarto de miocardio reciente. En un estudio con diltiazem no se observaron diferencias de mortalidad entre el grupo tratado y el placebo¹³⁰, pero cuando se subanalizaron los resultados en función de la presencia o ausencia de insuficiencia cardíaca se halló un aumento de la mortalidad con diltiazem en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Para el verapamilo, en el DAVIT II (The Danish Verapamil Infarction Trial) tampoco se hallaron diferencias de mortalidad entre el grupo tratado con el fármaco y el placebo¹³¹. Sin embargo, en el análisis de subgrupos los resultados fueron únicamente favorables en el grupo sin insuficiencia cardíaca. Por otro lado, para nifedipino, los resultados del ensayo SPRINT II (Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine

Trial) en pacientes con infarto de miocardio reciente habían sugerido un aumento de la mortalidad en el grupo tratado con el fármaco en comparación con el placebo (18,7 frente a 15,6%), aunque en este estudio no se observó ninguna diferencia de efecto en función de la presencia o no de insuficiencia cardíaca¹³².

Más recientemente se han publicado los resultados de ensayos clínicos realizados con otras dihidropiridinas en pacientes con insuficiencia cardíaca. En el ensayo PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), el tratamiento con amlodipino redujo un 16% la mortalidad total en comparación con el grupo con placebo; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (IC del 95%, -2-36%) y los resultados también son compatibles con un aumento ligero de la mortalidad¹³³. En el ensayo se incluyeron pacientes en fases avanzadas de la enfermedad (clase funcional III o IV) y en el análisis de subgrupos se observó una reducción del 31% de la mortalidad en el grupo de pacientes con cardiopatía no isquémica tratados con amlodipino. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en el ensayo PRAISE II, en el que se han incluido únicamente pacientes con insuficiencia cardíaca de origen no isquémico y en el que no se han observado diferencias de mortalidad entre el grupo placebo y el de amlodipino¹³⁴. Por otra parte, en el ensayo V-HeFT III con felodipino no se observaron diferencias de mortalidad entre el grupo tratado y el placebo (13,8 frente a 12,8%, respectivamente)¹³⁵, aunque la mortalidad en este estudio fue una variable secundaria.

El tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio no ha demostrado que reduzca el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (nivel II) o mejore los síntomas o la tolerancia al ejercicio en los pacientes con insuficiencia cardíaca (nivel III). En el ensayo PRAISE, la frecuencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue similar en el grupo tratado con amlodipino y en el placebo (36 frente a un 39%)¹³³. Tampoco se observaron diferencias en la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en el ensayo V-HeFT III entre felodipino y placebo (43 frente a 42%). Por otro lado, el tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio ha mejorado la fracción de eyección o la tolerancia al ejercicio en algún estudio¹³⁵⁻¹³⁸, aunque en la mayoría su efecto no ha sido superior al del placebo¹³⁹⁻¹⁴⁴.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio son los edemas maleolares y el edema agudo de pulmón (nivel II). Tanto en el ensayo PRAISE como en el V-HeFT III se observó un aumento de la frecuencia de edemas maleolares y de edema agudo de pulmón en los pacientes tratados con el fármaco en comparación con el grupo placebo^{133,135}. Para el amlodipino, las frecuen-

cias fueron del 27 frente al 18% ($p < 0,001$) y del 15 frente al 10% ($p = 0,01$), respectivamente, y para el felodipino del 21 frente al 12,8% ($p = 0,02$) y del 14,3 frente al 10,1%, respectivamente.

Otros fármacos inotropos positivos

El tratamiento con otros fármacos inotropos positivos distintos de la digoxina aumenta la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (nivel II). Los resultados de varios ensayos clínicos con fármacos inotropos positivos con mecanismos de acción diferentes han demostrado que aumentan la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁴⁵⁻¹⁴⁹. En un estudio con xamoterol, un agonista parcial de los receptores β_1 , se incluyeron básicamente pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA y la mortalidad fue superior en el grupo tratado con el fármaco que en el grupo placebo (el 9,1 frente al 3,7%; $p = 0,02$)¹⁴⁵. En el ensayo PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) con milrinona¹⁴⁶, un inhibidor de la fosfodiesterasa y en el ensayo PRIME II (Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy) con ibopamina¹⁴⁷, un agonista de los receptores de la dopamina, también se incluyeron básicamente pacientes en clase funcional III o IV, y el aumento de la mortalidad en los grupos tratados con el fármaco en comparación con el placebo fue del 28% (IC del 95%, 1-61%) y del 26% (IC del 95%, 4-53%), respectivamente. Para la vesnarinona, un inhibidor de la fosfodiesterasa con otros mecanismos de acción adicionales, los resultados de dos ensayos clínicos realizados en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad también pusieron de manifiesto un aumento de la mortalidad en comparación con el grupo placebo^{148,149}.

El tratamiento con los fármacos inotropos positivos no mejora la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca o la sintomatología de los pacientes con insuficiencia cardíaca (nivel II); su efecto sobre la fracción de eyección o la tolerancia al ejercicio ha sido variable (nivel III). En el ensayo PRIME II, la frecuencia de ingresos hospitalarios fue similar en el grupo tratado con ibopamina y en el placebo (46 frente a 44%, respectivamente) y tampoco se observaron diferencias en los síntomas o en la clase funcional entre los pacientes de ambos grupos. En los estudios con vesnarinona se observaron resultados similares. En cambio, en el ensayo PROMISE con milrinona, la frecuencia de ingresos hospitalarios fue superior en el grupo tratado con el fármaco que en el placebo (44 frente a 39%; $p = 0,041$), aunque no se observaron diferencias en la proporción de pacientes que mejoró o empeoró de la clase funcional entre ambos grupos.

Tanto sobre la fracción de eyección como sobre la tolerancia al ejercicio, el efecto de los inotropos posi-

vos ha variado; en algunos estudios han aumentado la fracción de eyección y han mejorado la tolerancia al ejercicio^{90,92,145,150}, pero en otros su efecto no se ha diferenciado del de placebo^{89,151,152}.

El tratamiento con los fármacos inotropos positivos es peor tolerado que el placebo (nivel II). En los estudios con xamoterol, milrinona o ibopamina, en el grupo tratado con el fármaco se retiró, por efectos adversos, una proporción superior de pacientes que en el placebo (12 frente a 5%; 12,7 frente a 8,7%, y 19,4 frente a 14,7%, respectivamente)¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. En el estudio con xamoterol los efectos que motivaron la retirada con mayor frecuencia fueron los cardiovasculares (73 frente a 62% del total de retiradas por efectos adversos en el grupo tratado y placebo, respectivamente). Con milrinona, los motivos más frecuentes de retirada fueron cefalea, diarrea, hipotensión, palpitaciones y síncope, y con ibopamina fueron los síntomas gastrointestinales. Con vesnarinona, los efectos indeseados más frecuentes fueron la diarrea (17,0 frente a 12% en el grupo placebo) y la agranulocitosis (1,5 frente a 0%)^{148,150}.

Antiarrítmicos

El tratamiento con amiodarona disminuye la mortalidad por muerte súbita (nivel I). Los bloqueadores β -adrenérgicos constituyen la única estrategia farmacológica para la que se ha demostrado de forma concluyente que, además de la mortalidad total, reducen el número de muertes súbitas, tanto en el período postinfarto como en los pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Para la amiodarona, los resultados de un metaanálisis de 13 ensayos (ocho en pacientes en el período postinfarto y cinco en pacientes con insuficiencia cardíaca), con un total de 6.553 pacientes (78% en el período postinfarto y 22% con insuficiencia cardíaca), han demostrado una reducción del 29% (IC del 95%, 15-41%) de la mortalidad por muertes súbitas en comparación con el grupo tratado con placebo¹⁵³. También se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad total, que fue estadísticamente significativa dependiendo del modelo de análisis utilizado (13% de reducción; IC del 95%, 1-22% con el modelo de análisis fijo, y del 15%, IC del 95% -2-29%, con el modelo aleatorio más conservador) y no se observó ningún efecto sobre la mortalidad por otras causas. No obstante, teniendo en cuenta que los resultados de los distintos ensayos clínicos no siempre han coincidido¹⁵⁴⁻¹⁵⁸, se ha sugerido que convendría reafirmar los datos obtenidos en el metaanálisis en un ensayo clínico amplio con suficiente número de pacientes¹⁵³.

A partir de la información disponible es difícil determinar el uso de amiodarona en los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque por ahora se podría considerar en los enfermos de riesgo con características

similares a las de los incluidos en el metaanálisis (fracción de eyección media de 23,6%, media de extrasistolias ventriculares por hora de 84,5 y con alguna salva de taquicardia ventricular), sobre todo si presentan contraindicaciones al tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos. Por otro lado, los resultados de algunos ensayos clínicos sugieren que los desfibriladores son preferibles al tratamiento convencional con amiodarona o bloqueadores β -adrenérgicos en algunos pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas¹⁵⁹ (sin embargo, el tratamiento con desfibriladores no es motivo de revisión del presente artículo).

El tratamiento con amiodarona no reduce la frecuencia de ingresos hospitalarios ni mejora la sintomatología de los pacientes con insuficiencia cardíaca (nivel II). En un subanálisis del ensayo CHF-STAT (Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure) sobre mortalidad, el tratamiento con amiodarona no redujo la frecuencia de los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca ni mejoró la sintomatología en comparación con el grupo placebo¹⁶⁰. En cambio, en algunos ensayos se ha observado un efecto favorable del tratamiento con amiodarona sobre la fracción de eyección, incrementos del 8-10% en comparación con el 2-4% en el grupo placebo^{155,160,161}. No se han publicado estudios que hayan investigado el efecto de la amiodarona sobre la tolerancia al ejercicio en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El tratamiento con amiodarona es peor tolerado que el placebo (nivel I). En el metaanálisis anteriormente citado, a los 2 años del inicio del tratamiento el fármaco se había retirado en el 41% de los pacientes y en el grupo placebo la frecuencia de retiradas fue del 27%¹⁵³. Entre los efectos adversos graves, el hipotiroidismo fue el que motivó la retirada con mayor frecuencia (7 frente a 1,1% en el grupo placebo), seguido de la bradicardia (2,4 frente a 0,8%), los infiltrados pulmonares (1,6 frente a 0,5%) y el hipertiroidismo (1,4 frente a 0,5%).

Anticoagulantes orales

No se ha establecido que el tratamiento con anticoagulantes reduzca la mortalidad o el riesgo de tromboembolia en los pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal (nivel IV). Los resultados de varios ensayos clínicos han demostrado el beneficio del tratamiento con anticoagulantes orales en los pacientes con fibrilación auricular¹⁶²⁻¹⁶⁶ y se recomienda el uso de anticoagulantes en los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca⁸⁵. Sin embargo, la incidencia exacta de tromboembolia en los pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal no ha sido determinada. En los distintos estudios ha variado desde un 0,9 a un 5,5% anual, aunque los dos con un ma-

yor número de pacientes fue del 2 y del 2,4% anual, respectivamente^{35,129}. Por otro lado, la prevalencia de pacientes con fibrilación auricular en estos estudios ha oscilado entre un 12 y un 36%, lo cual puede haber interferido en la estimación del riesgo de tromboembolia. Los resultados del único análisis multivariado de que se dispone provienen de un subanálisis del ensayo SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Study), y sugieren que la edad avanzada y la fracción de eyección baja son factores independientes que incrementan el riesgo de tromboembolismo (RR = 1,86 [IC del 95%, 1,15-3,04] para los pacientes con una fracción de eyección < 28% en comparación con los que presentan una fracción de eyección > 35%, el riesgo de tromboembolia aumenta un 18% por cada 5% que se reduce la fracción de eyección)¹⁶⁷. Por otro lado, el beneficio del tratamiento con los anticoagulantes tampoco está establecido, no se dispone del resultado de ensayos clínicos controlados y a partir de los estudios disponibles los resultados han sido variables. En general, los resultados de las series de pacientes estudiadas han sido favorables al tratamiento con anticoagulantes¹⁶⁸⁻¹⁷¹. En cambio, en dos de los tres subanálisis de ensayos clínicos publicados los resultados han sido negativos^{172,173} y en el tercero se observó una reducción del riesgo de tromboembolia con anticoagulantes del 81% en los pacientes con una fracción de eyección < 28% y del 66% con antiagregantes¹⁶⁷.

No se dispone de información sobre el riesgo de hemorragia por anticoagulantes en los pacientes con insuficiencia cardíaca. En los pacientes con infarto de miocardio y con la dosis de anticoagulantes necesaria para alcanzar un INR entre 3 y 4,5 se ha descrito un riesgo anual de hemorragia mayor y mortal del 4,4 y del 0,6%, respectivamente¹⁷⁴. En cambio, en los pacientes con fibrilación auricular no reumática y un INR entre 2 y 4,5, el riesgo de hemorragia mayor descrita (entre un 1 y un 2% anual) no ha sido superior al del grupo con placebo^{163,164}. Por otro lado, se ha sugerido que por la congestión hepática el riesgo de hemorragia podría ser superior en los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque esta cuestión no se ha establecido.

Coste-efectividad de las distintas estrategias farmacológicas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El tratamiento con IECA, digoxina, carvedilol y la combinación de hidralazina-dinitrato de isosorbida es coste-efectivo (nivel VIII). No se dispone del resultado de análisis de coste-efectividad publicados para el resto de estrategias. En los distintos análisis de coste-efectividad publicados, el tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca ha resultado casi siempre coste-efectivo y a menudo ha supuesto un

ahorro. En los distintos análisis, el coste por año de vida salvada ha oscilado entre suponer, en la mejor de las situaciones, un ahorro de entre 12 y 262 dólares a suponer, en el peor de los casos, un gasto de entre 21.000 y 22.000 dólares^{22,175-181}.

No se han publicado estudios de coste-efectividad a partir del ensayo DIG. Sin embargo, en un análisis realizado a partir de los ensayos PROVED y RADIANCE se calculó que la continuación del tratamiento con digoxina en comparación con su retirada suponía un ahorro neto por paciente y año de 338 dólares (intervalo de 88-685 dólares)¹⁸². Este ahorro se producía tanto en los que recibían tratamiento de base con IECA (ensayo RADIANCE) como en los que no lo recibían (ensayo PROVED). La principal limitación de este estudio radica en el diseño de los ensayos PROVED y RADIANCE, que son de retirada y, por tanto, se desconocen las implicaciones de estos hallazgos para los pacientes no tratados previamente con digoxina. Por otro lado, se ha sugerido que el tratamiento con digoxina es probablemente coste-efectivo porque no es un fármaco caro y reduce la frecuencia de hospitalizaciones por cualquier causa y por insuficiencia cardíaca¹⁷⁵.

En un análisis coste-efectividad realizado a partir del ensayo norteamericano con carvedilol, el coste por año de vida salvada con este fármaco oscilaba entre 12.799 y 29.477 dólares y se considera coste-efectivo¹⁸³. Por el momento no se dispone de estudios de coste-efectividad para otros bloqueadores β -adrenérgicos¹⁸³.

El único análisis de coste-efectividad publicado para el tratamiento con la combinación hidralazina y dinitrato de isosorbida se realizó a partir de los resultados de los ensayos V-HeFT I y II¹⁷⁶. Según los resultados de este análisis, el tratamiento con la combinación es coste-efectivo; en comparación con el tratamiento estándar sin IECA, el coste por año de vida salvada fue de 5.600 dólares. En este mismo estudio, pero basado en los resultados del ensayo SOLVD, el coste por año de vida salvada para el enalapril fue de 9.700 dólares en comparación con el tratamiento estándar.

DISCUSIÓN

Sobre la base de las evidencias recogidas se pueden establecer las recomendaciones de tratamiento que exponemos a continuación.

Fase inicial (NYHA I), pacientes asintomáticos

– Tratar con IECA a todos los pacientes con fracción de eyección $\leq 35\%$, aunque permanezcan asintomáticos y siempre que no presenten contraindicaciones al uso de estos fármacos (grado A).

– Tratar con bloqueadores β -adrenérgicos a los pacientes con antecedentes recientes de infarto agudo de miocardio (grado A).

– Para los pacientes que presenten contraindicaciones o no toleren el uso de IECA no se dispone de información sobre alternativas y se desaconseja el uso de otros fármacos (grado C).

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

Fármacos de primera elección

– Tratar con IECA a todos los pacientes que no presenten contraindicaciones y toleren su uso (grado A).

– Tratar con bloqueadores β -adrenérgicos a todos los pacientes estables que no presenten contraindicaciones y toleren su uso (grado A).

– Añadir tratamiento con diuréticos de asa, especialmente en los pacientes con tendencia a presentar signos de retención hidrosalina o en los que ya hayan presentado alguna manifestación evidente (grado A).

– En los pacientes en clase funcional III añadir, además, tratamiento con dosis bajas de espironolactona (grado A).

Fármacos alternativos

– Considerar el uso de losartán y/o la combinación hidralazina y nitratos en los pacientes que no toleren o presenten contraindicaciones al tratamiento con IECA (grado A).

Otros tratamientos

– El tratamiento con digoxina (grado A) y/o la combinación de hidralazina y nitratos (grado C) se puede considerar en los pacientes que permanezcan sintomáticos a pesar de los fármacos de elección.

– Se contraindica el tratamiento crónico por vía oral con otros fármacos inotropos positivos (grado A).

– Se desaconseja el uso de bloqueadores de los canales del calcio (grado A).

– No se ha establecido la eficacia de la anticoagulación en los pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal (grado C).

– El tratamiento con amiodarona puede considerarse en los pacientes de riesgo (véase apartado correspondiente), sobre todo si presentan contraindicaciones al tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos.

Insuficiencia cardíaca avanzada (clase funcional IV de la NYHA)

Fármacos de primera elección

– Tratar con IECA a todos los pacientes que no presenten contraindicaciones y toleren su uso (grado A).

- Tratar con diuréticos de asa, especialmente a los que presentan signos de retención hidrosalina o ya han presentado alguna manifestación evidente (grado A).
- Añadir tratamiento con dosis bajas de espironolactona (grado A).
- El tratamiento con carvedilol puede considerarse en los pacientes con características similares a las de los incluidos en el ensayo COPERNICUS.

Fármacos alternativos

- Considerar el uso de losartán y/o la combinación hidralazina y nitratos en los pacientes que no toleren o presenten contraindicaciones al tratamiento con IECA (grado A).

Otros tratamientos

- En los pacientes que permanezcan sintomáticos a pesar de los fármacos de primera elección, considerar el tratamiento con digoxina (grado A) y/o la combinación hidralazina y nitratos (grado C), si predomina la disnea, o añadir temporalmente tratamiento con un diurético con otro mecanismo de acción (tiazida o espironolactona a dosis más altas) si predomina la retención hidrosalina (grado C).
- Se desaconseja el uso de bloqueadores de los canales del calcio y se contraindica el de otros inotropos positivos por vía oral (grado A).
- No se ha establecido la eficacia de la anticoagulación en los pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal (grado C).
- El tratamiento con amiodarona puede considerarse en los pacientes de riesgo (véase apartado correspondiente), sobre todo si presentan contraindicaciones al uso de bloqueadores β -adrenérgicos.

Selección de fármaco y dosis

- Distintos fármacos IECA han reducido la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca en amplios ensayos clínicos (enalapril, ramipril, captopril y trandolapril) y a partir de comparaciones indirectas no parece que haya diferencias entre los distintos fármacos del grupo (grado A); sin embargo, para el que se dispone de mayor información es el enalapril.
- Las dosis altas de IECA (p. ej., 20 mg al día de enalapril o 30-35 mg al día de lisinopril), si se toleran bien son preferibles a las bajas (2,5 o 5 mg al día de enalapril o 5-10 mg al día de lisinopril) (grado A).
- Carvedilol, bisoprolol y metoprolol reducen la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca (grado A). Hasta el momento no se ha establecido que haya diferencias entre ellos y no se dispone de datos de mortalidad para otros bloqueadores β -adrenérgicos.
- La furosemina es el diurético de asa con mayor experiencia de uso y el que se ha utilizado como trata-

miento de base en todos los amplios ensayos clínicos de mortalidad (grado C).

- Para la mayoría de pacientes con ritmo sinusal, la dosis diaria de digoxina tiene que ser de 0,25 mg; sin embargo, hay que titularla en función de la edad y de la función renal y hacer por lo menos una determinación de las concentraciones plasmáticas durante el primer mes desde el inicio del tratamiento (intervalo terapéutico de 0,5 a 2,0 ng/ml) (grado A).
- La dosis de espironolactona evaluada es baja (grado A).

Características y limitaciones del estudio

Para elaborar el presente trabajo se ha realizado una revisión sistemática y exhaustiva de las evidencias disponibles sobre las distintas estrategias farmacológicas utilizadas en la insuficiencia cardíaca y las recomendaciones se han formulado y clasificado de acuerdo con la calidad de la evidencia que las sustentan. Se trata, por tanto, de unas pautas de tratamiento basadas en la evidencia para las que se ha explicitado un lazo de unión con la calidad de la evidencia que las apoya. Por el contrario, en los documentos de consenso a menudo no se define el criterio que se utiliza para tomar las decisiones y cuando se utilizan métodos más estructurados y analíticos, como los grupos Delphi, tampoco en estos casos se define explícitamente un lazo de unión entre las recomendaciones y la calidad de la evidencia^{184,185}.

Las pautas de tratamiento basadas en la calidad de la evidencia permiten al usuario de las mismas hacer una elección informada sobre el nivel de evidencia que las sustenta y los médicos necesitan una buena razón para elegir no seguir las pautas basadas en resultados de metaanálisis o amplios ensayos clínicos. En cambio, se puede ser más flexible con las basadas en niveles menores de evidencia¹⁸⁵. Por otra parte, las pautas de tratamiento basadas en la evidencia se encuentran menos influidas por las opiniones subjetivas de expertos y suelen cumplir, porque la sistemática de la metodología lo permite, con muchos de los atributos que se ha sugerido deben tener las buenas guías de tratamiento: validez, reproducibilidad, representatividad, aplicabilidad y meticulosa documentación¹⁸⁶.

En la elaboración de las presentes recomendaciones ha intervenido un equipo multidisciplinario, miembros clínicos potenciales usuarios de las mismas y especialistas en farmacología clínica encargados de organizar la revisión y análisis de la evidencia. En este sentido, varios autores han señalado la conveniencia de que los equipos que elaboran las guías de tratamiento sean multidisciplinarios, que incluyan un número no muy elevado de miembros con una representación equilibrada de las distintas disciplinas clínicas que aplicarán las pautas de tratamiento y de las disciplinas técnicas^{18,185}. Además, el hecho de que se trate de un trabajo

realizado por un equipo multidisciplinario, constituido no sólo por metodólogos, sino también por médicos posibles usuarios de las mismas, entre otras ventajas puede incrementar las posibilidades de que éstas se apliquen¹⁸.

Por otra parte, con el fin de dar una visión más equilibrada de la eficiencia, para cada una de las estrategias farmacológicas no sólo se han revisado las evidencias sobre las distintas variables de eficacia, sino también la información disponible sobre la seguridad y sobre los análisis de coste-efectividad publicados. Sin embargo, no se han realizado, como a menudo se aconseja^{18,20,185}, análisis de coste-efectividad aplicados a nuestro medio. Aun así, a pesar de que no se han calculado los costes locales, los datos publicados permiten tener una idea aproximada de la relación coste-efectividad para las distintas estrategias terapéuticas.

Otra limitación del presente trabajo proviene de la propia definición de las escalas de evidencia. Si bien en éstas se define a qué nivel de evidencia clasificar los distintos tipos de estudios y qué tipo de diseños se considera de mayor nivel, en general en las escalas no se tiene demasiado en cuenta la calidad de los estudios, es decir, a igualdad de tipo de diseño qué criterios utilizar para valorar qué estudio está mejor diseñado y cumple con más estándares de calidad. En este sentido, si bien en algunas escalas se ha hecho un esfuerzo para incorporar criterios de calidad de los estudios¹⁸⁷, quedan aún algunas limitaciones no definidas, como qué nivel de evidencia otorgar a las variables secundarias de los grandes ensayos clínicos o de los propios metaanálisis, o a los resultados de subanálisis o de los análisis por subgrupos. Otra de las limitaciones de las escalas de evidencia es que no incorporan ningún criterio que permita valorar o tenga en cuenta si los resultados de los estudios son clínicamente relevantes o que permita valorar si los pacientes incluidos en los estudios son o no representativos de la población a la que se pretende aplicar los resultados.

A pesar de estas limitaciones, las escalas basadas en la evidencia constituyen un primer paso importante para poder elaborar recomendaciones de tratamiento basadas en la calidad de la información disponible y, por tanto, puedan ser clasificadas entre las que cuentan con un mayor nivel de evidencia y tienen más argumentos para ser seguidas y las que tienen un nivel de evidencia menor y se puede ser más flexible en su seguimiento. De esta forma, el clínico dispone de herramientas que le pueden ser más útiles para tomar decisiones y facilitar el seguimiento de sus pacientes.

AGRADECIMIENTO

Este proyecto ha sido financiado por la Agència Catalana d'Avaluació de Tecnologies Mèdiques mediante la beca 042996.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-225.
2. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-428.
3. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. ABC of Heart Failure. History and epidemiology. *Br Med J* 2000; 320: 39-42.
4. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.
5. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-836.
6. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR et al. Congestive heart failure in the community. Trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; 159: 29-34.
7. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998; 352 (Supl D): 3-7.
8. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Del Rey Calero J. Variación geográfica en las hospitalizaciones y en la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva en España, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 776-782.
9. The Large State Peer Review Organization Consortium. Heart failure treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in hospitalized Medicare patients in 10 large states. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1103-1108.
10. Stafford RS, Saglam D, Blumenthal D. National patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2460-2464.
11. Bello D, Shah NB, Edep ME, Tateo IM, Massie BM. Self-reported differences between cardiologists and heart failure specialists in the management of chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 100-107.
12. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 518-526.
13. Van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crijns HJGM, Lie KI, Hampton JR. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J* 1999; 20: 666-672.
14. Konstam M, Dracup K, Baker D. Heart failure: evaluation and care of patients with left-ventricular systolic dysfunction. Clinical practice guidelines N.º 11. Agency for Health Care Policy and Research Publication N.º 94-0612. Public Health Service, EE.UU, 1994.
15. Navarro-López F, De Teresa E, López-Sendón JL, Castro-Beiras A. Guías del diagnóstico, clasificación y tratamiento de la insuficiencia cardíaca y del shock cardiogénico. Informe del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (Supl 2): 1-54.
16. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753.
17. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Circulation* 1995; 92: 2764-2784.
18. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD, Aymerich M, Serra-Prat M. Metodología de diseño y elaboración de guías de práctica clínica en atención primaria. *Aten Primaria* 1997; 20: 259-266.
19. Jovell AJ, Navarro MD. Guías de práctica clínica. *FMC Aten Primaria* 1995; 2: 152-156.
20. Eddy DM. Guidelines for policy statements: the explicit approach. *JAMA* 1990; 263: 2239-2243.
21. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomised trials of angiotensin-converting

- enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
22. Eccles M, Freemantle N, Mason J for the North of England ACE-inhibitor Guideline Development Group. North of England evidence based development project: guideline for angiotensin converting enzyme inhibitors in primary care management of adults with symptomatic heart failure. *Br Med J* 1998; 316: 1369-1375.
 23. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
 24. 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.
 25. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individuals patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
 26. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
 27. Beller B, Bulle T, Bourge RC, Colfer H, Fowles RE, Giles TD et al. Lisinopril versus placebo in the treatment of heart failure. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 673-680.
 28. Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J, Gelperin K, Blumenthal M. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J* 1995; 16: 1892-1899.
 29. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, De la Torre D, Englert M, Kramer M et al. Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: a multicentre study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Supl 3): 89-97.
 30. Anónimo. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 755-763.
 31. Brown EJ, Chew PH, MacLean A, Gelperin K, Ilgenfritz JP, Blumenthal M. Effects of fosinopril on tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 596-600.
 32. Circo A, Platania F, Mangiameli S, Putignano E. Multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study of the safety and efficacy of oral delapril in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Supl F): 18-24.
 33. Northridge DB, Rose E, Raftery DE, Lahiri A, Elder AT, Shaw TR et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14: 403-409.
 34. Colfer HT, Ribner HS, Gradman A, Hughes CV, Kapoor A, Laidlaw JC. Effects of once-daily benazepril therapy on exercise tolerance and manifestations of chronic congestive heart failure. The benazepril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol* 1992; 70: 354-358.
 35. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
 36. Lechat P, Garnham SP, Desche P, Bounhoure JP. Efficacy and acceptability of perindopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1993; 126: 798-806.
 37. Bounhoure JP, Bottineau G, Lechat P, Garnham J, Lapeyre G. Value of perindopril in the treatment of chronic congestive heart failure. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11 (Supl 2): 575-586.
 38. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1557-1563.
 39. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, Hannan SF. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation* 1984; 70: 271-278.
 40. Barabino A, Galbariggi G, Pizzorni C, Lotti G. Comparative effects of long-term therapy with captopril and ibopamine in chronic congestive heart failure in old patients. *Cardiology* 1991; 78: 289-296.
 41. Widimsky J, Kremer HJ, Jerie P, Uhlir O, for the CASIS investigators. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49: 95-102.
 42. Magnani B, Magelli C, for The Multicenter Research Groups on Mild Heart Failure: preliminary observations of a long-term double-blind, placebo-controlled trial. *Postgrad Med J* 1986; 62 (Supl 1): 153-158.
 43. Drexler H, Banhardt BS, Meinertz T, Wollschlager H, Lehmann M, Just H. Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure: a double-blind, placebo controlled trial. *Circulation* 1989; 79: 491-502.
 44. Dickstein K, Barvik S, Aarsland T. Effect of long-term enalapril therapy on cardiopulmonary exercise performance in men with mild heart failure and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 596-602.
 45. Cleland JGF, Dargie HJ, Ball SG, Gillen G, Hodsman GP, Morton JJ et al. Effects of enalapril in heart failure: a double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. *Br Heart J* 1985; 54: 305-311.
 46. Riegger GAJ. Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure. *Eur Heart J* 1991; 12: 705-711.
 47. Gundersen T, Swedberg K, Amtorp O, Remes J, Nilsson B. Absence of effect on exercise capacity of 12-weeks treatment with ramipril in patients moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1659-1665.
 48. Dössegger L, Aldor E, Baird MG, Braun S, Cleland JG, Donaldson R et al. Influence of angiotensin converting enzyme inhibition on exercise performance and clinical symptoms in chronic heart failure: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supl C): 18-23.
 49. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Hood WB, Kohn RM et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1996; 131: 350-355.
 50. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-827.
 51. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al, on Behalf of 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: 669-677.
 52. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, 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: 1670-1676.
 53. The Network Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19: 481-489.
 54. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM et al, on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.
 55. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial - the Losartan He-

- art Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
56. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
 57. Nordrehaug JE, Omsj IH, Vollset SE. A 3-month double-blind cross-over study of the effect of benazepril and hydrochlorothiazide on functional class in symptomatic mild heart failure. *J Intern Med* 1992; 231: 589-594.
 58. Richardson A, Scriven AJ, Poole-Wilson PA, Bayliss J, Parameshwar J, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; 2: 709-711.
 59. Boccanelli A, Zachara E, Liberatore SM, Carboni GP, Prati PL. Addition of captopril versus increasing diuretics in moderate but deteriorating heart failure: a double-blind comparative trial. *Postgrad Med J* 1986; 62 (Supl 1): 184-187.
 60. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Symptomatic assessment of patients with heart failure: double-blind comparison of increasing doses of diuretics and captopril in moderate heart failure. *Lancet* 1986; 2: 770-772.
 61. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild or moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-544.
 62. Beaune J. Comparison of enalapril versus digoxin for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63 (Supl D): 22-25.
 63. Davies RF, Beanlands DS, Nadeau C, Phaneuf D, Morris A, Arnold JM et al. Enalapril versus digoxin in patients with congestive heart failure: a multicenter study. Canadian Enalapril Versus Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1602-1609.
 64. Kroleif MA, Pringle S, Kesson E, Murray G, Kennedy JA, Lorimer AR et al. A comparison of the efficacy and safety of ramipril and digoxin added to maintenance diuretic treatment in patients with chronic heart failure. *J Cardiovascular Pharmacol* 1991; 18 (Supl 2): 180-183.
 65. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Hauns S, Remes J, Hall C et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 438-445.
 66. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 983-991.
 67. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22.
 68. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 881-886.
 69. Walma EP, Hoes AW, Van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *Br Med J* 1997; 315: 464-468.
 70. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Symptomatic assessment of patients with heart failure: double-blind comparison of increasing doses of diuretics and captopril in moderate heart failure. *Lancet* 1986; 2: 770-772.
 71. Richardson A, Scriven AJ, Poole-Wilson PA, Bayliss J, Parameshwar J, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; 2: 709-711.
 72. Channer KS, McLean KA, Lawson Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146-150.
 73. Dormans TP, Gerlag PG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1867-1874.
 74. Kiyangi A, Field MJ, Pawsey CC, Yiannikas J, Lawrence JR, Arter WJ. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1990; 335: 29-31.
 75. Van Vliet AA, Donker JM, Nauta JJP, Verheugt FWA. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993; 71 (Supl A): 21-28.
 76. Dahlström U, Karlsson E. Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71 (Supl A): 29-33.
 77. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259-1265.
 78. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71 (Supl A): 3-11.
 79. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the rennin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 645-651.
 80. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 40-45.
 81. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91: 457-465.
 82. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.
 83. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. for The Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
 84. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
 85. Dargie HJ, McMurray JJV. Diagnosis and management of heart failure. *Br Med J* 1994; 308: 321-328.
 86. Jaeschke R, Oxman AD, Guyatt GH. To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin therapy? A systematic overview and meta-analysis. *Am J Med* 1990; 80: 279-286.
 87. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962.
 88. Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
 89. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677-683.
 90. Fleg JL, Rothfeld B, Gottlieb SH. Effect of maintenance digoxin therapy on aerobic performance and exercise left ventricular function in mild to moderate heart failure due to coronary artery disease: a randomised, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 743-751.
 91. Van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Duselman PH, Lok DJ, Dohmen HJ, Poortermans JC et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch ibopamine multicenter Trial (DIMIT). *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1564-1573.

92. The German And Australian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; 1: 489-1493.
93. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18: 560-565.
94. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 27-34.
95. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cuherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
96. Bonet S, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Diogène E, Galve E et al. β -adrenergic blocking agents in heart failure. Benefits of vasodilating and nonvasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 621-627.
97. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
98. Anónimo. Beta-blockers under-used un heart failure. COPERNICUS data in full. *Scrip* 2000; 2572: 20.
99. Anónimo. Population basis for bucindolol failure? *Scrip* 1999; 2491: 20.
100. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-569.
101. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. β -blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
102. β -Blocker Heart Attack Study Trial. The β -Blocker Heart Attack Trial. *JAMA* 1981; 246: 2073-2074.
103. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-807.
104. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz I, Holmberg S, Mále I, Nyberg G et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2: 823-827.
105. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-497.
106. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *Br Med J* 1999; 318: 1730-1737.
107. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE et al, for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816.
108. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MA, Colucci WS, Gilbert EM, Kinal V et al. Effect of carvedilol in severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Supl A): 169.
109. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-1231.
110. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I et al, for the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
111. Paolisso G, Gambardella A, Marrazzo G, Verza M, Teasuro P, Varricchio M et al. Metabolic and cardiovascular benefits deriving from α -adrenergic blockade in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 103-110.
112. Pollock SG, Lystash J, Tedesco C, Craddock G, Smucker ML. Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 603-607.
113. Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, Yanowitz FG, O'Connell JB, Renlund DG et al. Long-term β -blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990; 88: 223-229.
114. Colucci W, Packer M, Bristow MR, Gilbert M, Cohn JN, Fowler MB et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806.
115. Currie PJ, Kelly MJ, McKenzie A, Harper RW, Lim YL, Federman J et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 203-209.
116. Ikram H, Fitzpatrick D. Double blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 2: 490-493.
117. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RL et al. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 471-475.
118. Sanderson JE, Chan SK, Yu CM, Yeung LY, Chan WM, Raymond K et al. β blockers in heart failure: a comparison of a vasodilating β blocker with metoprolol. *Heart* 1998; 79: 86-92.
119. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA et al, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.
120. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-546.
121. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnik GD, Geenberg NL, Patten RD, Bennett SK et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomised trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 943-950.
122. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506.
123. Metra M, Nardi M, Raccagni D, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-1687.
124. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz EN et al for the Bucindolol Investigators. Dose-response of chronic β -blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1632-1642.
125. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283: 1295-1302.
126. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
127. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, 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: 1349-1355.
128. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645-2651.

129. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of the Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
130. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-336.
131. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-785.
132. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E, for the SPRINT Study Group. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 345-353.
133. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler M, Carson PE, Belkin RN, for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
134. Anónimo. Norvasc disappoints in heart failure. *Scrip* 2000; 2524: 22.
135. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dinkman B, Loeb H, for the Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Effect of the calcium antagonists felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril V-HeFT III. *Circulation* 1997; 96: 856-863.
136. Agostini P, Doria E, Riva S, Polese A. Acute and chronic efficacy of felodipine in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1991; 30: 89-95.
137. Dunselman PHJM, Kuntze CEE, van Bruggen A, Hamer JPM, Scaf AHJ, Wesseling H et al. Efficacy of felodipine in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1989; 10: 354-364.
138. Rovere MT, Mortara A, Opasich C, Specchia G. Acute and chronic effects of nicardipine on rest and exercise haemodynamics in post-myocardial infarction patients with latent cardiac failure. *Eur Heart J* 1989; 10: 429-436.
139. Tan LB, Murray RG, Litter WA. Felodipine in patients with chronic heart failure: discrepant haemodynamic and clinical effects. *Br Heart J* 1987; 58: 122-128.
140. Litter WA, Sheridan DJ, on behalf of the UK Study Group. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995; 73: 428-433.
141. Walsh JT, Andrews R, Curtis S, Evans A, Cowley AJ. Effects of amlodipine in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 134: 872-878.
142. Wout van den Toren E, Van Veldhuisen DJ, Van Bruggen A, Van den Broek SAJ, Van Gilst WH, Lie KI. Acute hemodynamic and long-term clinical effects of isradipine in patients with coronary artery disease and chronic heart failure. A double-blind, placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 1996; 53: 37-43.
143. Lewis BS, Makhoul N, Merdler A, Flugelman MY, Front A, Hardoff R et al. Effect of nisoldipine on exercise performance in heart failure following myocardial infarction. *Cardiology* 1991; 79: 39-45.
144. The DEFIANT-II Research Group. Doppler flow and echocardiography in functional cardiac insufficiency: assessment of nisoldipine therapy. Results of the DEFIANT-II study. *Eur Heart J* 1997; 18: 31-40.
145. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
146. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
147. Hampton JR, Van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, for the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
148. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, Carson PE, Pepine CJ, Gilbert EM, for the Vesnarinone Study Group. Effects of vesnarinone on mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-155.
149. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, for the Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-1816.
150. Vigholt-Sorensen E, Faergeman O. Ischaemic left ventricular failure: evidence of sustained benefit after 18 months' treatment with xamoterol. *Br Heart J* 1990; 64: 186-189.
151. Leier CV, Dalpiaz K, Huss P, Hermiller JB, Magorien RD, Bashore TM et al. Amrinone therapy for congestive heart failure in outpatients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 52: 304-308.
152. Dibianco R, Shabetai R, Silverman BD, Leier CV, Benotti JR, with the amrinone multicenter study investigators. Oral amrinone for the treatment of chronic congestive heart failure: results of a multicenter randomized double-blind and placebo-controlled withdrawal study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 855-866.
153. Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
154. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R, for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-498.
155. Singh SN, Fletcher RD, Gross Fischer S, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC 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.
156. Elizari MV, Martínez JM, Belziti C, Ciruzzi M, Pérez de la Hoz R, Sinisi A et al. Morbidity and mortality following early administration of amiodarone in acute myocardial infarction. GEMICA study investigators, GEMA Group, Buenos Aires, Argentina. Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina. *Eur Heart J* 2000; 21: 198-205.
157. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Muñoz A, Schwartz PJ 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: 667-674.
158. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-682.
159. Moss AJ, Hall J, Cannon DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillation in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
160. Massie BM, Fisher SG, Deedman PC, Singh NBN, Fletcher RD, Singh SN. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHT-STAT investigators. *Circulation* 1996; 93: 2128-2134.
161. Hamer AWF, Arkles LB, Johns JA. Beneficial effects of low dose amiodarone in patients with congestive cardiac failure: a placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1768-1774.
162. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for the prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.

163. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
164. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
165. Connolly S, Laupacis A, Gent M, Roberts R, Cairns J, Joyner C, for the CAFA Study coinvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
166. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation (SPINAF). *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
167. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JI, Flaker GC, Gottlieb SS et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-257.
168. Cioffi G, Pozzoli M, Forni M, Franchini M, Opasich C, Cobelli F, Tavazzi L with the technical assistance of D. Rossi. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. *Eur Heart J* 1996; 17: 1381-1389.
169. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
170. Katz SD, Marantz PR, Biasucci L, Jondeau G, Lee K, Brennan C et al. Low incidence of stroke in patients with heart failure: a prospective study. *Am Heart J* 1993; 126: 141-146.
171. Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA, Middlekauff HR, Stevenson LW. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. *Am Heart J* 1995; 129: 564-570.
172. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Supl VI): 94-101.
173. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 749-753.
174. Tsevat J, Eckman M, McNutt R, Pauker SG. Warfarin for dilated cardiomyopathy: a bloody tough pill to swallow? *Med Decis Making* 1989; 9: 162-169.
175. Rich MW, Nease RF. Cost-effectiveness analysis in clinical practice. The case of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1690-1700.
176. Paul SD, Kuntz KM, Eagle KA, Weinstein MC. Costs and effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1143-1149.
177. Butler JRG, Fletcher PJ. A cost-effectiveness analysis of enalapril maleate in the management of congestive heart failure in Australia. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 89-95.
178. Kleber FX. Socioeconomic aspects of ACE inhibition in the secondary prevention in cardiovascular diseases. *Am J Hypertens* 1994; 7 (Supl 1): 112-116.
179. Tsevat J, Duke D, Goldman L, Pfeffer MA, Lamas GA, Soukup JR et al. Cost-effectiveness of captopril therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 914-919.
180. Michel BC, Remme WJ, Kingman JH, Kragten JA, Van Nieuwenhuizen R, Van Hout BA. Economic aspects of treatment with captopril for patients with asymptomatic left ventricular dysfunction in the Netherlands. *Eur Heart J* 1996; 17: 731-740.
181. Antoñanzas F, Antón F, Echevarría L. Análisis coste efectividad del tratamiento con enalapril de la insuficiencia cardíaca crónica en España. *Gac Sanit* 1996; 10: 135-142.
182. Ward RE, Gheorghade M, Young JB, Uretsky B. Economic outcomes of withdrawal of digoxin therapy in adult patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 93-101.
183. Delea TE, Vera-Llonch M, Richner RE, Fowler MB, Oster G. Cost-effectiveness of carvedilol for heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 890-896.
184. Woolf SH. Practice guidelines – a new reality in medicine: II: methods of developing guidelines. *Arch Intern Med* 1992; 152: 946-952.
185. Grimshaw J, Eccles M, Russell I. Developing clinically valid practice guidelines. *J Evaluation Clin Prac* 1995; 1: 37-48.
186. Grimshaw J, Russell I. Achieving health gain through clinical guidelines. I: developing scientifically valid guidelines. *Quality Health Care* 1993; 2: 243-248.
187. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 740-743.