

# Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005)

Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología

**Autores/Miembros del Grupo de Trabajo:** Karl Swedberg (Coordinador\*, Göteborg, Suecia). *Comité de redacción:* John Cleland (Hull, Reino Unido), Henry Dargie (Glasgow, Reino Unido), Helmut Drexler (Hannover, Alemania), Ferenc Follath (Zurich, Suiza), Michel Komajda (París, Francia), Luigi Tavazzi (Pavia, Italia), Otto A. Smiseth (Oslo, Noruega)

*Otros colaboradores:* Antonello Gavazzi (Bérgamo, Italia), Axel Haverich (Hannover, Alemania), Arno Hoes (Utrecht, Países Bajos), Tiny Jaarsma (Groningen, Países Bajos), Jerzy Korewicki (Varsovia, Polonia), Samuel Lévy (Marsella, Francia), Cecilia Linde (Estocolmo, Suecia), José Luis López-Sendón (Madrid, España), Markku S. Nieminen (Helsinki, Finlandia), Luc Piérard (Lieja, Bélgica), Willem J. Remme (Rhoon, Países Bajos)

Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica (GPC): Silvia G. Priori (Presidente) (Italia), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), John Camm (Reino Unido), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Países Bajos), Kenneth Dickstein (Noruega), John Lekakis (Grecia), Keith McGregor (Francia), Marco Metra (Italia), João Morais (Portugal), Ady Osterspey (Alemania), Juan Tamargo (España), José Luis Zamorano (España)

Revisores del documento: Marco Metra (Coordinador de revisión de las GPC) (Italia), Michael Böhm (Alemania), Alain Cohen-Solal (Francia), Martin Cowie (Reino Unido), Ulf Dahlström (Suecia), Kenneth Dickstein (Noruega), Gerasimos S. Filippatos (Grecia), Edoardo Gronda (Italia), Richard Hobbs (Reino Unido), John K. Kjeksus (Noruega), John McMurray (Reino Unido), Lars Rydén (Suecia), Gianfranco Sinagra (Italia), Juan Tamargo (España), Michal Tendera (Polonia), Dirk van Veldhuisen (Países Bajos), Faiez Zannad (Francia)

Con permiso de *The European Society of Cardiology (ESC)*.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Preámbulo . . . . .	1063
Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca crónica . . . . .	1064
Introducción . . . . .	1064
Metodología . . . . .	1064
Epidemiología . . . . .	1065
Términos descriptivos en la insuficiencia cardíaca . . . . .	1065
Insuficiencia cardíaca crónica frente a insuficiencia cardíaca aguda . . . . .	1065
Insuficiencia cardíaca sistólica frente a insuficiencia cardíaca diastólica . . . . .	1065

Otros términos descriptivos en la insuficiencia cardíaca . . . . .	1065
Definición de la insuficiencia cardíaca crónica . . . . .	1065
Aspectos de la fisiopatología de los síntomas de la insuficiencia cardíaca relevantes en el diagnóstico . . . . .	1066
Posibles métodos diagnósticos de la insuficiencia cardíaca en la práctica clínica . . . . .	1066
Síntomas y grado de signos en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca . . . . .	1066
Síntomas de severidad de la insuficiencia cardíaca . . . . .	1067
Electrocardiograma . . . . .	1068
Radiografía de tórax . . . . .	1068
Hematología y bioquímica . . . . .	1068
Péptidos natriuréticos . . . . .	1068
Ecocardiografía . . . . .	1068
Pruebas no invasivas adicionales que deben tenerse en cuenta . . . . .	1070
Función pulmonar . . . . .	1070

Los comentarios-anotaciones (\*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por la Dra. Eulalia Roig (Barcelona, España).

\*Correspondencia: Coordinador: Karl Swedberg, Sahlgrenska Academy at the Göteborg University, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital Östra, SE-416 85 Göteborg, Suecia.  
Tel.: +46 31 3437048. Fax: +46 31 258933.  
Correo electrónico: karl.swedberg@hjl.gu.se

Prueba de esfuerzo . . . . .	1070	Bloqueadores beta . . . . .	1086
Estudios invasivos . . . . .	1070	Glucósidos cardíacos . . . . .	1086
Otras pruebas de valoración neuroendocrina distintas de los natriuréticos . . . . .	1070	Agentes vasodilatadores . . . . .	1086
Electrocardiografía Holter: ECG ambulatorio y monitorización electrocardiográfica continua . . . . .	1070	Arritmias . . . . .	1086
Requisitos para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en la práctica clínica . . . . .	1070	Arritmias ventriculares . . . . .	1086
Pronóstico . . . . .	1071	Fibrilación auricular . . . . .	1086
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca . . . . .	1072	Disfunción ventricular izquierda sistólica sintomática y angina o hipertensión concomitante . . . . .	1086
Objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca . . . . .	1072	Cuidados y seguimiento . . . . .	1087
Prevención de la insuficiencia cardíaca . . . . .	1072	Bibliografía . . . . .	1087
Manejo de la insuficiencia cardíaca . . . . .	1073		
Manejo no farmacológico . . . . .	1073		
Consejos y medidas generales . . . . .	1073		
Reposo, ejercicio y programa de ejercicio físico . . . . .	1074		
Tratamiento farmacológico . . . . .	1074		
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina . . . . .	1074		
Diuréticos . . . . .	1075		
Diuréticos ahorradores de potasio . . . . .	1075		
Antagonistas de los receptores betaadrenérgicos . . . . .	1076		
Antagonistas de los receptores de la aldosterona . . . . .	1077		
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II . . . . .	1078		
Glucósidos cardíacos . . . . .	1078		
Agentes vasodilatadores en la insuficiencia cardíaca crónica . . . . .	1079		
Tratamiento inotrópico positivo . . . . .	1079		
Agentes antitrombóticos . . . . .	1080		
Antiarrítmicos . . . . .	1080		
Terapia con oxígeno . . . . .	1080		
Cirugía y dispositivos . . . . .	1080		
Procedimientos de revascularización, cirugía de válvula mitral y restitución ventricular . . . . .	1080		
Revascularización . . . . .	1080		
Cirugía de la válvula mitral . . . . .	1081		
Restitución del ventrículo izquierdo . . . . .	1081		
Marpasos . . . . .	1081		
Desfibrilador automático implantable . . . . .	1081		
Trasplante cardíaco, dispositivos de asistencia ventricular y corazón artificial . . . . .	1082		
Ultrafiltración . . . . .	1083		
Elección y programación del tratamiento farmacológico . . . . .	1083		
Manejo de la insuficiencia cardíaca con la fracción de eyección ventricular conservada . . . . .	1085		
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente anciano . . . . .	1085		
IECA y ARA-II . . . . .	1086		
Diuréticos . . . . .	1086		

## PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar todas las evidencias relevantes sobre un tema específico para ayudar a los médicos a sopesar los riesgos y los beneficios de un diagnóstico particular o de un procedimiento terapéutico. Deberían ser útiles para la toma diaria de decisiones clínicas.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras organizaciones y sociedades relacionadas han elaborado un gran número de GPC y Documentos de Consenso de Expertos. Esta gran profusión puede poner en riesgo la autoridad y validez de las guías, que sólo pueden estar garantizadas si se han desarrollado mediante un proceso incuestionable de toma de decisiones. Ésta es una de las razones por las que la ESC y otras sociedades han hecho pública una serie de recomendaciones para abordar y formular las GPC y los Documentos de Consenso de Expertos.

A pesar de que los estándares para elaborar las GPC y los Documentos de Consenso de Expertos de calidad están bien definidos, algunas evaluaciones recientes de las GPC y los Documentos de Consenso de Expertos publicadas en revistas con evaluación por pares entre 1985 y 1998 han mostrado faltas en el cumplimiento de los estándares metodológicos en la mayoría de los casos. Por lo tanto, es de la máxima importancia que las guías y recomendaciones se presenten en formatos que puedan ser fácilmente interpretados. En consecuencia, sus programas de implementación también deben ser correctamente realizados. En este sentido, se han llevado a cabo algunos intentos para determinar si las guías mejoran la calidad de la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios.

El Comité para las GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los grupos de trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. Se solicita a los expertos seleccionados para estos paneles que faciliten una declaración sobre todas sus posibles relaciones que puedan considerarse como causa de un conflicto de interés real o potencial. Estos formularios se guardan en forma de ficheros en la Casa Europea del Corazón, la oficina central de la

ESC. El Comité es responsable también de la aprobación de estas GPC y Documentos de Consenso de Expertos o de sus comunicados.

El Grupo de Trabajo ha clasificado la utilidad o eficacia del procedimiento y/o tratamiento recomendados y el nivel de evidencia tal como se indica en las siguientes tablas:

### Grados de recomendación

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión
Clase III*	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

\*La ESC desaconseja el uso de la Clase III.

### Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

## DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

### Introducción

#### Metodología

La presente Guía está basada en las Guías de Diagnóstico y Tratamiento publicadas en 1995, 1997 y 2001<sup>1-3</sup>, que han sido unificadas en un texto único. Se ha actualizado la información en los casos en los que se dispone de nuevos datos, en caso contrario sólo se han realizado ajustes o modificaciones menores.

El objetivo de este documento es proporcionar una guía actualizada de diagnóstico, valoración y tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) para la práctica

clínica diaria y también para la realización de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. En esta edición se ha prestado una atención especial a la función diastólica y a la IC con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada. Nuestra intención ha sido combinar el informe previo del Grupo de Trabajo<sup>4</sup> con la presente actualización.

Esta Guía de Práctica Clínica pretende ser una herramienta útil para los médicos y otros profesionales de la salud dedicados al manejo de los pacientes con IC, proporcionando recomendaciones sobre el manejo clínico de estos pacientes y sobre cuándo debe solicitarse asistencia especializada. Esta Guía se basa fundamentalmente en evidencia documentada y publicada sobre diagnóstico, eficacia y seguridad. Dado que las guías de la ESC están dirigidas a profesionales de 49 países miembros de la sociedad, países que presentan distintas situaciones económicas, hemos evitado, en términos generales, realizar recomendaciones basadas en la relación coste-efectividad. Serán las políticas nacionales de salud y los criterios clínicos los que dicten el orden de prioridad de su implementación. Somos conscientes de que algunos países carecen de presupuesto para realizar determinadas intervenciones a todos los pacientes necesitados. Por tanto, las recomendaciones expuestas en esta guía deben ser consideradas a la luz de las políticas nacionales y de los requisitos locales para la administración de procedimientos diagnósticos, tratamientos y dispositivos médicos.

El primer borrador de este documento fue elaborado por el comité de redacción del Grupo de Trabajo (véase primera página) designado por el comité de GPC de la ESC. En la sede central de la ESC están disponibles las declaraciones de conflicto de intereses de todos los miembros del Grupo de Trabajo. El primer borrador fue enviado al comité de GPC y a los revisores del documento (véase la primera página) y, tras sus comentarios, fue actualizado, revisado y aprobado para publicación. Este resumen es un extracto del texto completo que incluye explicaciones más extensas sobre los antecedentes y un listado más amplio de referencias. El texto completo de la guía, que está disponible en la página web de la ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)), puede ser consultado en caso de duda o para recabar una información más detallada. Se aplicó un enfoque basado en la evidencia tanto para realizar las valoraciones como para establecer los grados de recomendación. Sin embargo, con respecto al diagnóstico, la evidencia es incompleta y, por lo general, está basada en el consenso de opiniones de expertos. Ya en la edición de 2001 se decidió no utilizar en esa parte la clasificación por niveles de evidencia. En esta edición se ha mantenido el mismo criterio.

Las conclusiones o recomendaciones más importantes aparecen resaltadas con el signo (●).

## Epidemiología

- Hoy día disponemos de amplia información sobre la epidemiología de la IC en Europa pero la presentación y su etiología son heterogéneas y las diferencias entre distintos países son menos conocidas.

Del total de la población de los países representados por la ESC, que supera los 900 millones de habitantes, al menos 10 millones presentan IC. También hay pacientes con disfunción sistólica pero sin síntomas de IC y se estima que su prevalencia es similar<sup>5-7</sup>. El pronóstico de la IC es invariablemente malo si no se corrige el problema de base. La mitad de los pacientes con diagnóstico de IC fallece en un plazo de 4 años y > 50% de los pacientes con IC severa lo hace en el plazo de 1 año<sup>8,9</sup>. Muchos pacientes con IC presentan síntomas pese a tener una FEVI conservada<sup>10</sup>.

Los estudios muestran que a menudo la precisión diagnóstica utilizando sólo medios clínicos es inadecuada<sup>11,12</sup>, especialmente en mujeres, ancianos y obesos. Para estudiar apropiadamente la epidemiología y el pronóstico y optimizar el tratamiento de la IC, es preciso minimizar o evitar por completo la falta de certeza del diagnóstico.

## Términos descriptivos en la insuficiencia cardíaca

### *Insuficiencia cardíaca aguda frente a insuficiencia cardíaca crónica*

El término IC aguda se utiliza frecuentemente para designar exclusivamente a la IC aguda *de novo* o a la descompensación de la IC crónica, que se caracteriza por presentar signos de congestión pulmonar, incluido el edema pulmonar. Otras formas incluyen la IC aguda hipertensiva, el edema pulmonar, el shock cardiogénico, el fallo cardíaco en estados hiperdinámicos y el fallo cardíaco derecho (consultar Guía de IC aguda)<sup>13</sup>.

La manifestación más común de la IC es la de un estado de IC crónica con exacerbaciones agudas ocasionales. Más abajo se ofrece una definición de la IC crónica.

Este documento se concentrará en el síndrome de la IC crónica, excluyendo los aspectos de la IC aguda<sup>13</sup>. Por lo tanto, con el término IC nos referiremos a su estado crónico, siempre que no se indique lo contrario.

### *Insuficiencia cardíaca sistólica frente a insuficiencia cardíaca diastólica*

En la mayoría de los casos, la IC está asociada a evidencia de disfunción ventricular izquierda sistólica, aunque la afectación diastólica en reposo es muy común, sino universal. Por tanto, en la mayoría de los

casos, la IC diastólica y sistólica no deben considerarse como entidades fisiopatológicas separadas. La IC diastólica se suele diagnosticar cuando los síntomas y signos de la IC ocurren en presencia de una FEVI conservada (fracción de eyección normal) en reposo. La disfunción diastólica predominante es relativamente poco frecuente en pacientes jóvenes, mientras que su importancia aumenta en los ancianos. La FEVI conservada es más común en las mujeres, en las que la hipertensión sistólica y la hipertrofia miocárdica con fibrosis contribuyen a la disfunción cardíaca<sup>10,14</sup>.

### *Otros términos descriptivos en la insuficiencia cardíaca*

El fallo cardíaco derecho e izquierdo se refiere a los síndromes que se presentan predominantemente con la congestión de venas sistémicas o pulmonares. Estos términos no indican necesariamente cuál de los ventrículos está más seriamente dañado. Los términos gasto cardíaco alto o bajo, anterógrada y retrógrada, manifiesta, tratada y congestiva, son otros términos descriptivos que se siguen utilizando ocasionalmente; la utilidad de éstos es meramente descriptiva, no aporta información etiológica y, por tanto, son de poca utilidad a la hora de establecer un tratamiento moderno de la IC.

La clasificación de la IC en leve, moderada y severa se utiliza como una descripción clínica de la sintomatología: *leve* se utiliza para los pacientes con cierta capacidad de ejercicio sin limitaciones importantes por disnea o fatiga; *severa* para los pacientes marcadamente sintomáticos y que necesitan frecuentes atenciones médicas; y *moderada* para el resto de la cohorte de pacientes.

### *Definición de la insuficiencia cardíaca crónica*

- La IC nunca debe ser un diagnóstico único.

Hay numerosas definiciones de IC crónica<sup>15-18</sup>, pero en general abarcan sólo una serie de aspectos de este complejo síndrome. El diagnóstico de IC depende de la valoración clínica en que está basada, en la historia, el examen físico y las pruebas diagnósticas.

**TABLA 1. Definición de insuficiencia cardíaca**

I. Síntomas de insuficiencia cardíaca (en reposo o durante el ejercicio)	y
II. Evidencia objetiva (preferiblemente por ecocardiografía) de disfunción cardíaca (sistólica y/o diastólica) (en reposo) y (en los casos de diagnóstico dudoso)	y
III. Respuesta al tratamiento dirigido a la insuficiencia cardíaca	

Los criterios I y II se deben cumplir en todos los casos.

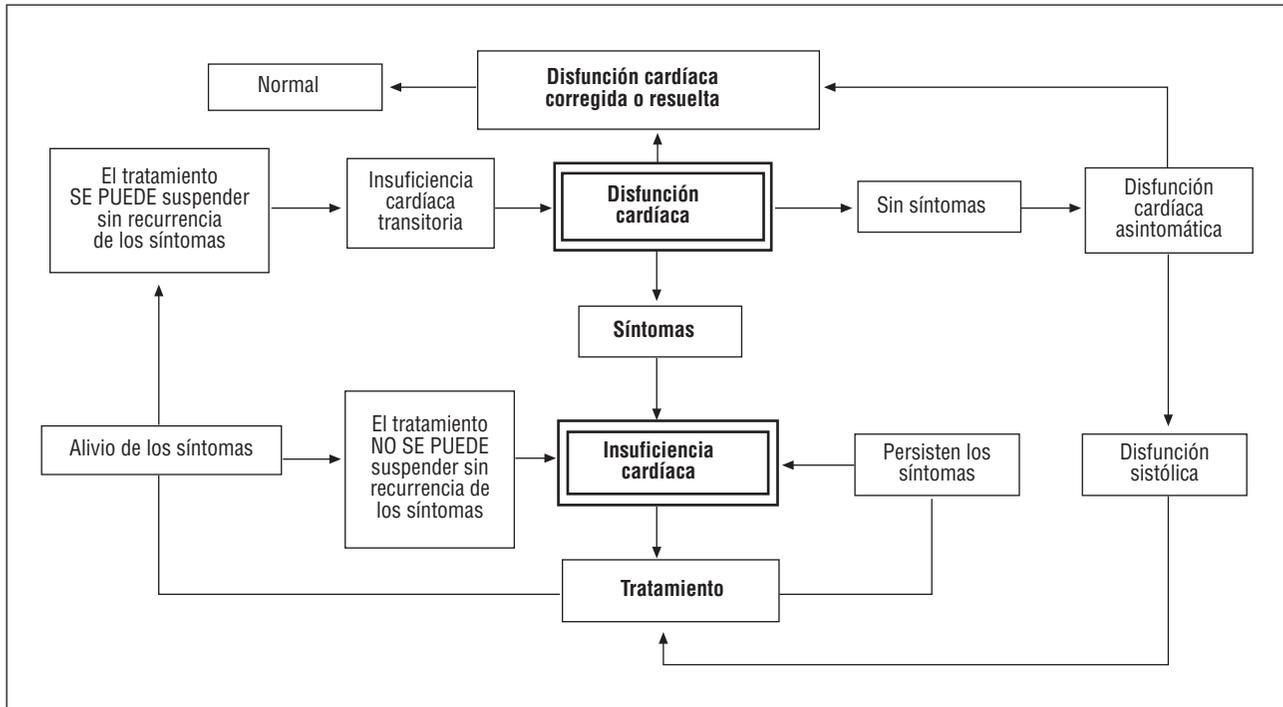


Fig. 1. Relación entre la disfunción cardíaca, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia cardíaca que se hace asintomática.

La IC es un síndrome en el que los pacientes presentan las siguientes características: síntomas de IC, típicamente falta de aire o fatiga tanto en reposo como durante el ejercicio, o inflamación de tobillos y evidencia objetiva de disfunción cardíaca en reposo (tabla 1). Las diferencias entre la disfunción cardíaca, la IC persistente y la IC en la que han desaparecido los síntomas tras el tratamiento y la IC transitoria aparecen representadas en la figura 1. La respuesta clínica al tratamiento, por sí sola, no es suficiente para establecer el diagnóstico de IC, aunque los pacientes por lo general experimentan alguna mejoría de los síntomas y/o signos con los tratamientos en los que se prevé una mejoría rápida (como la administración de diuréticos o nitratos).

La disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática se considera precursora de la IC crónica y está asociada a una alta mortalidad<sup>19</sup>. Dado que el diagnóstico presenta gran importancia en aquellos casos susceptibles de tratamiento, este cuadro se incluye en estas Guías.

### Aspectos de la fisiopatología de los síntomas de la insuficiencia cardíaca relevantes al diagnóstico

El origen de los síntomas de la IC todavía no se encuentra totalmente esclarecido. Aunque no hay duda de que el aumento de la presión capilar pulmonar es, al menos en parte, causante del edema pulmonar, en los estudios realizados durante el ejercicio en pacien-

tes con IC crónica sólo se ha demostrado una débil relación entre la presión capilar y la capacidad de ejercicio<sup>20,21</sup>. Ello sugiere que o bien el aumento de la presión capilar pulmonar no es la única causa de la disnea de esfuerzo (líquido en el pulmón y albúmina plasmática), o que los métodos actuales para la medición de la presión capilar pulmonar no son adecuados. La variación en el grado de regurgitación mitral también influye en la sensación de falta de aire.

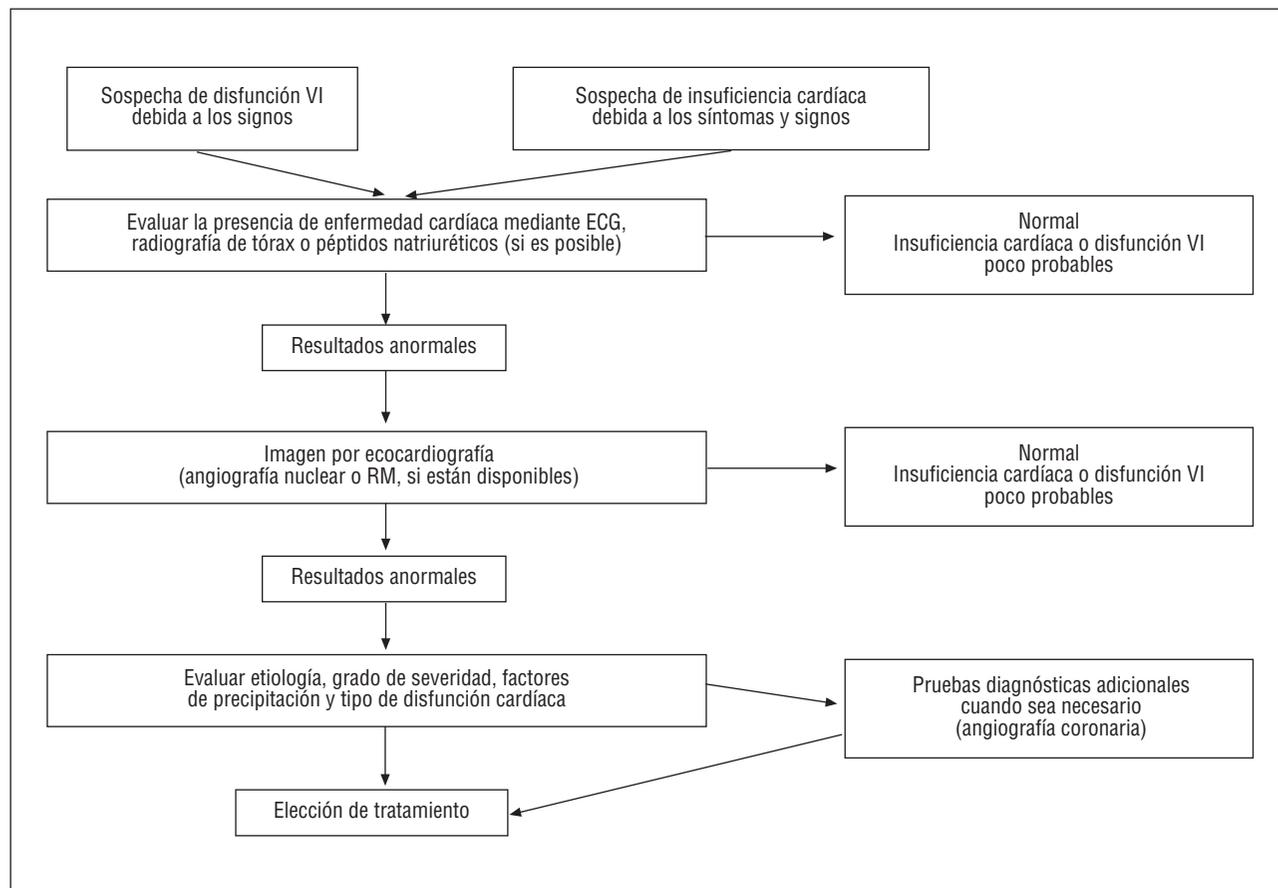
### Posibles métodos diagnósticos de la insuficiencia cardíaca en la práctica clínica

#### Síntomas y signos en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca

- Los síntomas y signos son importantes porque alertan al observador de la posible presencia de IC. La sospecha clínica de IC debe confirmarse mediante pruebas objetivas dirigidas especialmente a la valoración de la función cardíaca (fig. 2).

La sensación de falta de aire, la inflamación de los tobillos y la fatiga son síntomas y signos característicos de la IC, aunque son difíciles de interpretar, particularmente en el paciente anciano, en el obeso y en las mujeres. Deben interpretarse con cautela y analizados en distintas situaciones (p. ej., durante el ejercicio y el sueño).

La fatiga es uno de los síntomas característicos de la IC. No obstante, las causas de la fatiga, entre las que se incluyen un gasto cardíaco bajo, hipoperfusión peri-



**Fig. 2.** Algoritmo de diagnóstico de la insuficiencia cardíaca o de la disfunción ventricular izquierda. ECG: electrocardiograma; RM: resonancia magnética; VI: ventrículo izquierdo.

férica y descondicionamiento del músculo esquelético, son complejas; además existen dificultades para cuantificar este síntoma.

El edema periférico, la elevación de la presión venosa y la hepatomegalia son signos característicos de la congestión venosa sistémica<sup>22,23</sup>. Los signos clínicos de la IC deben valorarse en un examen médico detenido que incluya la observación, exploración y auscultación del paciente.

**TABLA 2. Clasificación de la New York Heart Association de la insuficiencia cardíaca**

Clase I	Sin limitación: el ejercicio físico normal no causa fatiga, disnea o palpitaciones indebidas
Clase II	Ligera limitación de la actividad física: sin síntomas en reposo, la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea
Clase III	Acusada limitación de la actividad física: sin síntomas en reposo, cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física: los síntomas de la insuficiencia cardíaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física

### Síntomas y grado de severidad de la insuficiencia cardíaca

- Hay una débil relación entre los síntomas y la severidad de la disfunción cardíaca<sup>10,24</sup>. Sin embargo, los síntomas están relacionados con el pronóstico, especialmente cuando persisten después del tratamiento<sup>25</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico de IC, los síntomas ayudan a clasificar su grado de severidad y deben ser monitorizados para controlar los efectos del tratamiento. Sin embargo, como se apunta más adelante, los síntomas no son útiles a la hora de establecer el tratamiento óptimo con bloqueadores neurohormonales. Para ello, se utiliza de forma generalizada la clasificación de la New York Heart Association (NYHA, tabla 2) y en otros casos, la clasificación de los síntomas en leves, moderados y severos. Para cumplir la definición básica de IC, los pacientes en clase I de la NYHA tendrían que tener evidencia objetiva de disfunción cardíaca, historia de síntomas de IC y estar en tratamiento para la IC. La clasificación de Killip<sup>26</sup> se ha utilizado para la descripción de síntomas y signos del infarto agudo de miocardio<sup>27</sup>. Es de suma importancia identificar la frecuente disociación entre los síntomas

y la disfunción cardíaca. Los pacientes con diferentes valores de fracción de eyección presentan síntomas similares<sup>28</sup>. Los síntomas leves no indican sistemáticamente la presencia de disfunción cardíaca leve.

### *Electrocardiograma*

- Un electrocardiograma (ECG) normal sugiere que el diagnóstico de IC crónica debe ser revisado con atención.

Los cambios electrocardiográficos son comunes en pacientes en los que se sospecha de IC, sea correcto o no el diagnóstico. Por tanto, un ECG anormal tiene muy poco valor predictivo de la presencia de IC. Por otra parte, si el ECG es totalmente normal, hay muy pocas probabilidades de IC, particularmente de la IC secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda. La presencia de ondas Q patológicas puede sugerir el infarto de miocardio como causa de la disfunción cardíaca. El complejo QRS con una anchura >120 ms sugiere la posible presencia de disincronía cardíaca susceptible de ser tratada.

### *Radiografía de tórax*

- La radiografía de tórax está entre las pruebas iniciales para el diagnóstico de IC. Es útil para la detección de cardiomegalia y congestión pulmonar; sin embargo, sólo tiene un valor predictivo cuando hay presencia de síntomas y signos característicos y un ECG anormal.

### *Hematología y bioquímica*

Los estudios diagnósticos habituales del paciente con IC crónica incluyen: hemograma completo (serie roja, blanca y plaquetas), electrolitos, creatinina, glucosa, enzimas hepáticas y análisis de orina. Se tomarán en consideración pruebas adicionales para la valoración de la función tiroidea dependiendo de los hallazgos clínicos. En exacerbaciones agudas, el infarto de miocardio puede excluirse mediante el análisis de enzimas miocárdicas específicas.

### *Péptidos natriuréticos (\*)*

- Las concentraciones plasmáticas de ciertos péptidos natriuréticos o sus precursores, especialmente el BNP y NT-proBNP, son útiles en el diagnóstico de la IC.
- Una concentración baja/normal en el paciente sin tratar indica que existen pocas probabilidades de que la IC sea la causa subyacente de los síntomas.
- El BNP y el NT-proBNP tienen un potencial pronóstico considerable, aunque está por determinar su papel en la monitorización del tratamiento.

Mientras que el potencial diagnóstico de los péptidos natriuréticos está menos claro cuando la función sistólica es normal, existe cada vez más evidencia de que su elevación puede indicar la presencia de disfunción diastólica<sup>29,30</sup>. Otras anomalías cardíacas comunes que pueden causar la elevación de los valores de los péptidos natriuréticos son la hipertrofia ventricular izquierda, la valvulopatía cardíaca, la isquemia aguda/crónica o la hipertensión<sup>31</sup> y la embolia pulmonar<sup>32</sup>.

Cuando se considera el uso del BNP y NT-proBNP como herramientas diagnósticas, es preciso recordar que un valor «normal» no excluye completamente la enfermedad cardíaca, pero una concentración normal o baja en un paciente sin tratar indica que posiblemente la IC no es la causa de los síntomas.

En la práctica clínica actual, la determinación del BNP y NT-proBNP se utiliza como prueba de exclusión de enfermedad cardíaca significativa, especialmente en atención primaria pero también en atención secundaria (urgencias y consultas). En cuanto a la relación coste-efectividad, una prueba con resultados normales podría descartar la necesidad de pruebas diagnósticas adicionales (en primer lugar la ecocardiografía, pero también otras pruebas más costosas)<sup>33</sup>.

### *Ecocardiografía*

- La ecocardiografía es el método preferido para la documentación de la disfunción cardíaca en reposo.
- En cuanto a la función ventricular, la medición más importante es la FEVI ya que ésta permite diferenciar a los pacientes con disfunción cardíaca sistólica de los pacientes con la función sistólica conservada.

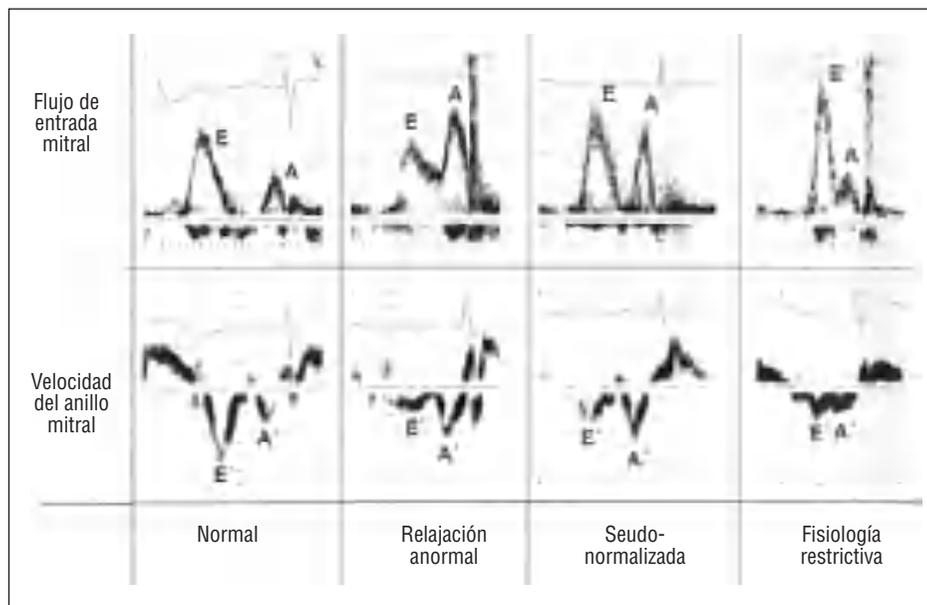
Se recomienda favorecer el acceso y uso de la ecocardiografía para el diagnóstico de la IC. La ecocar-

(\*) Estas Guías introducen la determinación del BNP o NP-proBNP para descartar insuficiencia cardíaca (IC) como causa de la disnea en la atención primaria o urgencias. En pacientes con sospecha de IC descompensada que no han recibido tratamiento previo, la probabilidad de tener cardiopatía es muy baja, cuando los valores de BNP o NP-proBNP son normales o bajos. Los valores elevados de péptido natriurético ventricular traducen un aumento de la tensión de la pared y de la presión telediastólica VI, lo cual suele ocurrir en la IC descompensada; fuera de este contexto su utilidad es más controvertida. Puesto que la presión de llenado de ventrículo izquierdo puede aumentar tanto en la disfunción diastólica como sistólica, los valores elevados de estos péptidos no permiten distinguir entre ambas. Incluso en la disfunción sistólica, crónica severa los valores de BNP o NP-proBNP pueden ser normales si el paciente se halla compensado. Estudios recientes sugieren que la persistencia de valores elevados de BNP o NP-proBNP, a pesar del tratamiento optimizado, pueden ser de utilidad para valorar el pronóstico<sup>1,2</sup>.

1. Gardner RS, Özalp F, Murday AJ, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:1735-43.

2. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392-7.

**Fig. 3.** Los tres patrones de llenado, «relajación anormal», «llenado seudonormalizado» y «llenado restrictivo» corresponden respectivamente a la disfunción sistólica leve, moderada y severa. Tomada de Sohn et al<sup>37</sup>.



diografía transtorácica Doppler es una técnica rápida, segura y está disponible en la mayoría de los centros.

#### Valoración de la función diastólica ventricular izquierda

La valoración de la función diastólica puede ser clínicamente útil en los siguientes casos: 1) para detectar anomalías de la función diastólica en pacientes que se presentan con IC crónica y una FEVI normal; 2) en la determinación del pronóstico de los pacientes con IC; 3) para obtener una estimación no invasiva de la presión diastólica ventricular, y 4) para el diagnóstico de la pericarditis constrictiva y la miocardiopatía restrictiva.

#### Criterios diagnósticos de la disfunción diastólica

El diagnóstico del fallo cardíaco diastólico primario requiere que se cumplan simultáneamente 3 condiciones: 1) la presencia de signos o síntomas de IC crónica; 2) la presencia de una función sistólica ventricular izquierda normal o ligeramente alterada (FEVI  $\geq$  45-50%), y 3) evidencia de una relajación ventricular izquierda anormal, distensibilidad diastólica o rigidez diastólica<sup>34</sup>. Además, es fundamental excluir la enfermedad pulmonar<sup>35</sup>.

En la fase inicial de la disfunción diastólica se observa un patrón típico de «relajación miocárdica reducida» con una disminución de la velocidad pico transmitral (E), un aumento compensatorio de la velocidad auricular (A) y, por tanto, una disminución del cociente E/A.

En los pacientes con enfermedad cardíaca avanzada puede haber un patrón de «llenado restrictivo», con una elevación de la velocidad E pico, un intervalo de

deceleración E acortado y un marcado incremento de la *ratio* E/A. La elevación de la velocidad E pico se debe a la elevación de la presión auricular izquierda que causa un incremento del gradiente de presión transmitral protodiastólico<sup>36</sup>.

En los pacientes con un patrón intermedio entre la relajación reducida y el llenado restrictivo, el cociente E/A y el intervalo de deceleración pueden ser normales; es el llamado «patrón de llenado seudonormalizado». Este patrón se puede distinguir de un patrón normal de llenado mediante la demostración de una reducción de la velocidad pico E' por Doppler tisular<sup>37</sup>.

Los 3 patrones de llenado, es decir, el patrón de la relajación reducida, el patrón seudonormalizado y el restrictivo, se corresponden respectivamente a una disfunción diastólica leve, moderada y severa<sup>37</sup> (fig. 3). Por lo tanto, la valoración combinada de las velocidades del flujo transmitral y del anillo mitral permite determinar el grado de disfunción diastólica durante un examen ecocardiográfico de rutina. Todavía necesitamos estudios prospectivos con resultados para determinar si la valoración de la función diastólica mediante estos criterios puede mejorar el manejo de los pacientes con IC.

No se recomienda la ecocardiografía transesofágica habitual, excepto en los pacientes con mala ventana ecocardiográfica, con valvulopatías complejas y en pacientes en los que se sospecha una disfunción mecánica de la prótesis mitral o cuando es imprescindible identificar o excluir un trombo en el apéndice auricular.

Durante el seguimiento de los pacientes con IC sólo se recomienda la repetición de la ecocardiografía en caso de producirse cambios significativos en el estado clínico que sugieran una mejoría/deterioro importante de la función cardíaca.

### **Pruebas no invasivas adicionales que deben tenerse en cuenta (\*)**

En pacientes en los que la ecocardiografía en reposo no haya proporcionado suficiente información y en pacientes con enfermedad coronaria (IC crónica severa o refractaria y enfermedad coronaria), se realizarán pruebas no invasivas adicionales como ecocardiografía de estrés, gammagrafía cardíaca y resonancia magnética cardíaca (RMC).

### **Resonancia magnética cardíaca**

- La RMC es una técnica versátil, precisa y reproducible que permite la medición y evaluación de: volumen ventricular derecho e izquierdo, función ventricular global, movilidad regional de la pared, grosor miocárdico, engrosamiento, masa miocárdica y válvulas cardíacas<sup>38,39</sup>. Esta técnica es apropiada para la detección de defectos congénitos, masas, tumores y enfermedad valvular y pericárdica.

### **Función pulmonar**

- Las pruebas de función pulmonar tienen poco valor en el diagnóstico de la IC crónica, excepto para descartar posibles causas respiratorias de la falta de aire. La espirometría es útil para evaluar la presencia y el grado de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, una causa frecuente de comorbilidad en pacientes con IC.

### **Prueba de esfuerzo**

- En la práctica clínica, la prueba de esfuerzo tiene un valor limitado en el diagnóstico de la IC. Sin embargo, una prueba de esfuerzo máxima con resultados normales en un paciente que no recibe tratamiento para la IC excluye el diagnóstico de IC. Las aplicaciones más importantes de la prueba de esfuerzo en la IC crónica son la valoración funcional, la prescripción del tratamiento y la estratificación del pronóstico.

### **Estudios invasivos**

- En general no se requieren estudios invasivos para establecer la presencia de IC crónica, pero pueden ser útiles para determinar las causas de la enfermedad y para obtener información sobre el pronóstico.

(\*) Aunque sí consta en el algoritmo de la figura 2, llama la atención que en el texto no se mencione la ventriculografía isotópica como alternativa al ecocardiograma para valorar la función ventricular y es sustituida por la resonancia magnética como segunda técnica de elección. Ello responde probablemente a la gran difusión de la resonancia magnética nuclear en los últimos años y a que aporta mucha más información diagnóstica. No obstante, es una técnica más laboriosa y no siempre se halla disponible en todos los hospitales.

### **Cateterismo cardíaco**

Se considerará la angiografía coronaria en los pacientes con agudización o descompensación de una IC crónica y en los pacientes con IC severa (shock o edema pulmonar agudo) que no responden al tratamiento inicial. También se considerará la angiografía coronaria en pacientes con angina u otra evidencia de isquemia miocárdica, siempre que no respondan al tratamiento antiisquémico. En los ensayos clínicos, la revascularización no ha demostrado una modificación del pronóstico de la IC y, por tanto, en ausencia de angina que no responde al tratamiento médico, no está indicada la arteriografía coronaria. La angiografía coronaria está indicada en pacientes con IC refractaria de etiología desconocida y en pacientes con evidencia de regurgitación mitral severa o valvulopatía aórtica.

El cateterismo arterial pulmonar está indicado para la monitorización de las variables hemodinámicas en pacientes hospitalizados por shock cardiogénico o para establecer el tratamiento de los pacientes con IC crónica que no responden al tratamiento inicial. No se utilizará el cateterismo derecho habitual para ajustar un tratamiento crónico.

### **Otras pruebas de valoración neuroendocrina distintas de los péptidos natriuréticos**

- Las pruebas de activación neuroendocrinológica no están recomendadas para establecer el diagnóstico o el pronóstico de pacientes individuales.

### **Electrocardiografía Holter: ECG ambulatorio y monitorización electrocardiográfica continua**

- La monitorización convencional por Holter no tiene ningún valor diagnóstico en la IC crónica, aunque puede detectar y cuantificar la naturaleza, frecuencia y duración de las arritmias auriculares y ventriculares que podrían causar o exacerbar los síntomas de la IC. La monitorización electrocardiográfica continua se restringirá a los pacientes con IC crónica y síntomas sugestivos de arritmia.

### **Requisitos para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en la práctica clínica**

- La presencia de síntomas de IC y la evidencia objetiva de disfunción cardíaca constituyen la definición de IC (tabla 1). La evaluación de la función cardíaca mediante criterios clínicos únicamente es insatisfactoria. La disfunción cardíaca debe ser evaluada de forma objetiva.

El ecocardiograma es la herramienta más efectiva y más utilizada en la práctica clínica. Se deben descartar otras enfermedades que pueden imitar o exacerbar los síntomas y signos de la IC (tabla 3). A efectos de reali-

**TABLA 3. Estudios diagnósticos para determinar la presencia y las posibles causas de la insuficiencia cardíaca**

Pruebas/evaluaciones	Diagnóstico de insuficiencia cardíaca			Alternativas posibles o diagnóstico adicional
	Necesarios	Apoyo	Contrarios	
Síntomas adecuados	+++		+++ (ausentes)	
Signos adecuados		+++	+ (ausentes)	
Disfunción cardíaca por técnicas de imagen (normalmente ecocardiografía)	+++		+++ (ausente)	
Respuesta de los síntomas o signos al tratamiento		+++	+++ (ausente)	
ECG			+++ (normal)	
Radiografía de tórax		En caso de congestión pulmonar o cardiomegalia	+ (normal)	Enfermedad pulmonar
Hemograma completo				Anemia/policitemia secundaria
Bioquímica y análisis de orina				Enfermedad renal o hepática/diabetes
Concentración plasmática de péptidos natriuréticos en pacientes sin tratar (cuando esté disponible)		+ (elevada)	+++ (normal)	Puede ser normal en pacientes tratados

+: de cierta importancia; +++: de suma importancia; ECG: electrocardiograma.

**TABLA 4. Estudios adicionales para confirmar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca o diagnósticos alternativos**

Prueba	Diagnóstico de insuficiencia cardíaca		Alternativas posibles o diagnóstico adicional
	Apoyo	Contrarios	
Prueba de esfuerzo	+ (reducido)	+++ (normal)	
Pruebas de la función pulmonar			Enfermedad pulmonar
Pruebas de la función tiroidea			Enfermedad tiroidea
Estudios invasivos y angiografía			Enfermedad coronaria, isquemia
Gasto cardíaco	+++ (deprimido en reposo)	+++ (normal; especialmente durante el ejercicio)	
Presión de la aurícula izquierda (presión de enclavamiento pulmonar capilar)	+++ (elevado en reposo)	+++ (normal; en ausencia de tratamiento)	

+: de cierta importancia; +++: de suma importancia.

**TABLA 5. Manejo de la insuficiencia cardíaca**

Establecer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (según la definición de la pág. 1070-1 del apartado «Diagnóstico»)
Determinar los rasgos característicos: edema pulmonar, falta de aire durante el ejercicio, fatiga, edema periférico
Evaluar la severidad de los síntomas
Determinar la etiología de la insuficiencia cardíaca
Identificar los factores de precipitación y exacerbación
Identificar enfermedades concomitantes relevantes para la insuficiencia cardíaca y su manejo
Estimar el pronóstico de acuerdo con la información de la pág. 1072, tabla 6
Evaluar los factores de complicación (como la disfunción renal, artritis)
Aconsejar al paciente y a su familia
Elegir la estrategia de tratamiento adecuada
Monitorizar el progreso de la enfermedad y actuar consecuentemente

zar un diagnóstico correcto, debería seguirse un diagnóstico protocolizado de la IC en pacientes sintomáticos (fig. 2) y en todo paciente en el que se sospeche la presencia de IC. Se deben realizar o reevaluar las pruebas adicionales (tabla 4) en caso de duda sobre el diagnóstico o siempre que los datos clínicos sugieran una causa reversible de la IC.

En la figura 2 se representa un plan simplificado para la evaluación de los pacientes que presentan síntomas sugestivos de IC o signos sospechosos de disfunción sistólica ventricular izquierda. La tabla 5 proporciona un esquema para el manejo de la enfermedad, relacionando las recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento propuestas en esta guía.

### Pronóstico

- El problema de definir el pronóstico de la IC es complejo por varias razones: la existencia de múltiples

**TABLA 6. Estratificación del riesgo según los predictores de la IC crónica**

Demografía e historia clínica	Clínica	Electrofisiológica	Funcional/durante el ejercicio	Sanguínea	Hemodinámica central
Edad avanzada* <sup>123-125</sup>	Frecuencia cardíaca elevada <sup>149</sup>	Ancho QRS <sup>95,127</sup>	VO <sub>2</sub> max (ml/kg por min < 10-14) <sup>128-130</sup>	Elevación del BNP sérico* <sup>31,131</sup>	FEVI reducida* <sup>124,132-134</sup>
Etiología coronaria <sup>123,135</sup>	Presión sanguínea baja de forma persistente* <sup>123</sup>	Baja variabilidad de la frecuencia cardíaca <sup>136,137</sup>	Cociente VE/ VCO <sub>2</sub> elevado <sup>138</sup>	Elevación de la norepinefrina sérica <sup>139,140</sup>	Aumento de los volúmenes del ventrículo izquierdo <sup>141,142</sup>
Diabetes <sup>143</sup>	Clase funcional III-IV de la NYHA* <sup>123,124,144</sup>	Ritmos ventriculares complejos <sup>110,139</sup>	6 MWT bajo <sup>145,146</sup>	Sodio sérico bajo* <sup>123,147</sup>	Índice cardíaco bajo <sup>123</sup>
Resucitación de muerte súbita* <sup>110</sup>	Índice de masa corporal bajo <sup>148</sup>	Ondas T alternantes <sup>134</sup>		Creatinina sérica alta* <sup>123,147,150</sup>	Alta presión de llenado del ventrículo izquierdo <sup>123,124</sup>
Raza <sup>126</sup>	Alteraciones del ritmo ventilatorio y de la frecuencia <sup>151,152</sup>			Bilirrubina sérica alta <sup>147</sup> Anemia <sup>155</sup> Troponina sérica alta <sup>158</sup> Ácido úrico sérico alto <sup>160</sup>	Patrón restrictivo de llenado mitral <sup>153,154</sup> Función ventricular derecha afectada* <sup>156,157</sup> Índice cardiotóraco <sup>139,159</sup>

BNP: péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; VCO<sub>2</sub>: ventilación de CO<sub>2</sub>; VE: volumen de ventilación por minuto; 6 MWT: prueba de la marcha durante 6 minutos.

\*Fuerte.

etiologías, comorbilidad frecuente, capacidad limitada para explorar los sistemas fisiopatológicos paracrinos, distinto curso y desenlace de la enfermedad en cada paciente (muerte súbita frente a muerte por IC progresiva) y distintos grados de eficacia de los tratamientos. Además, una serie de limitaciones metodológicas restan poder a muchos estudios sobre el pronóstico. Las variables que de forma más consistente se indican como predictores independientes del resultado de la enfermedad aparecen en la tabla 6.

## TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

### Objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca

1. La prevención, un objetivo primario:
  - a. Prevención y/o control de las enfermedades que conducen a la disfunción cardíaca y a la IC.
  - b. Prevención de la evolución a IC una vez se ha establecido la disfunción cardíaca.
2. Mantenimiento o mejora de la calidad de vida.
3. Mejora de la supervivencia.

### Prevención de la insuficiencia cardíaca (\*)

- El desarrollo de la disfunción ventricular y de la IC se puede retrasar o prevenir mediante el tratamiento de las enfermedades que conducen a la IC, especialmente en pacientes con hipertensión y/o enfermedad coronaria (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>40</sup>.

- La prevención de la IC deber ser siempre un objetivo primario.

Cuando la disfunción cardíaca ya está presente, el primer objetivo es, siempre que sea posible, eliminar la causa subyacente de la disfunción ventricular (isquemia, sustancias tóxicas, alcohol, drogas y enfermedad tiroidea), siempre y cuando los beneficios de esta actuación superen los riesgos. En caso de que la causa subyacente no se pueda corregir, el tratamiento debe estar dirigido a retrasar o prevenir la disfunción ventricular izquierda ya que ésta incrementa el riesgo de muerte súbita y de desarrollo de IC.

La manera de modular la progresión de la disfunción ventricular izquierda asintomática aparece descrita en el apartado «Tratamiento de la disfunción ventricular izquierda asintomática».

(\*) En estas Guías no se ha utilizado la nueva clasificación de la insuficiencia cardíaca publicada en N Engl J Med por M Jessup (año 2003)<sup>1</sup>, debido a la confusión que se puede crear con los niveles de evidencia que utilizan las mismas letras para su clasificación. Las medidas terapéuticas para prevenir la aparición de insuficiencia cardíaca se corresponden con las medidas sugeridas en el estadio A de esta nueva clasificación. Hay además otros 3 estadios, el B que corresponde a los pacientes asintomáticos con disfunción ventricular izquierda (corresponde a la clase funcional I de la NYHA), el C que incluye pacientes sintomáticos con disfunción ventricular izquierda (clase funcional II-III) y el D para los pacientes rebeldes al tratamiento médico (clase funcional IV).

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003;348:2007-18.

**TABLA 7. Opciones de tratamiento: medidas y consejos generales, ejercicio y programas de entrenamiento, tratamiento farmacológico, dispositivos y cirugía**

---

Manejo no farmacológico
Medidas y consejos generales
Ejercicio y programas de ejercicio físico
Tratamiento farmacológico
IECA
Diuréticos
Antagonistas betaadrenocéptores
Antagonistas de los receptores de la aldosterona
Antagonistas de los receptores de la angiotensina
Glucósidos cardíacos
Agentes vasodilatadores (nitratos/hidralazina)
Agentes inotrópicos positivos
Anticoagulación
Agentes antiarrítmicos
Oxígeno
Dispositivos y cirugía
Revascularización (intervencionismo coronario percutáneo y/o cirugía),
Otras formas de cirugía (reparación de válvula mitral)
Marcapasos biventricular
Desfibrilador automático implantable (DAI)
Trasplante cardíaco, sistemas de asistencia ventricular y corazón artificial

---

## Manejo de la insuficiencia cardíaca

La terapia para los pacientes con IC crónica causada por una disfunción sistólica ventricular izquierda incluye consejos generales y medidas no farmacológicas, tratamiento farmacológico, dispositivos mecánicos y cirugía. En las tablas 5 y 7 se describen el manejo y los distintos tipos de tratamiento de esta enfermedad.

### Manejo no farmacológico

#### *Consejos y medidas generales*

(Grado de recomendación I, nivel de evidencia C para el manejo no farmacológico, excepto cuando se indique lo contrario.)

#### *Educación de los pacientes y sus familias*

Los pacientes con IC crónica y sus familiares recibirán información y consejos generales sobre la enfermedad.

#### *Control del peso*

Se recomienda a los pacientes controlar el peso de manera regular (preferiblemente como parte de la rutina diaria, por ejemplo cada mañana durante el aseo personal) y, en caso de observarse un aumento de peso > 2 kg en 3 días, informar a su médico para revisar la dosis de diuréticos (aumentar la dosis en caso de aumento de peso mantenido).

#### *Medidas dietéticas*

**Sodio.** El control de la cantidad de sal en la dieta es un problema más importante en la IC avanzada que en la IC leve.

**Líquidos.** Los pacientes con IC avanzada, con o sin hiponatremia, recibirán instrucciones para el control de líquidos. Aunque se desconoce la cantidad exacta óptima, en la práctica se recomienda una restricción a 1,5-2 l/día en la IC avanzada.

**Alcohol.** Se permite el consumo moderado de alcohol (1 cerveza, 1-2 copas de vino/día), excepto en los casos de miocardiopatía alcohólica, en los que el consumo de alcohol está prohibido.

#### *Obesidad*

El tratamiento de la IC crónica incluye la reducción de peso en el paciente obeso.

#### *Pérdida anormal de peso*

La malnutrición clínica o subclínica está presente en ~150% de los pacientes con IC crónica severa. La pérdida de grasa total corporal y de masa muscular que acompaña a la pérdida de peso se llama caquexia. La caquexia cardíaca es un predictor importante de la reducción de la supervivencia<sup>41</sup>.

#### *Tabaquismo*

Siempre se desaconsejará fumar y se animará al paciente a seguir alguna terapia para dejar de fumar, incluidas las terapias de sustitución de la nicotina.

#### *Viajes*

Las grandes altitudes y los lugares con clima cálido y húmedo no son recomendables. Por lo general, es preferible un viaje de corta duración en avión a viajes largos en otros medios de transporte.

#### *Actividad sexual*

No es posible establecer pautas referentes a la actividad sexual. Se recomienda tranquilizar al paciente atemorizado y a su pareja, si la enfermedad no reviste gravedad y, en todo caso, aconsejar la consulta de un especialista. Se dispone de muy poca información sobre el efecto de los tratamientos para la IC en la función sexual.

#### *Vacunas*

No existe evidencia documentada sobre los efectos de las vacunas en los pacientes con IC. La vacuna contra la gripe se utiliza ampliamente.

#### *Medicación*

Siempre que resulte práctico, se recomienda el autocontrol de la dosis del diurético basándose en cambios en los síntomas y en el peso (balance de líquidos). Dentro de un margen predeterminado e individualizado, los pacientes deberían ser capaces de regular su dosis de diurético.

### *Fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución*

Los siguientes fármacos deben ser utilizados con precaución o evitados cuando se prescriben al mismo tiempo que cualquier otro tipo de tratamiento para la insuficiencia:

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la ciclooxigenasa (COX).
- Agentes antiarrítmicos de clase I (pág. 1080).
- Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem y derivados de la dihidropiridina de corta acción (pág. 1079).
- Antidepressivos tricíclicos.
- Corticoides.
- Litio.

### *Reposo, y ejercicio y programa de ejercicio físico*

#### *Reposo*

En la IC crónica, aguda o desestabilizada, se recomienda reposo y guardar cama.

#### *Ejercicio*

El ejercicio mejora la función del músculo esquelético y, por tanto, la capacidad funcional general. Se animará a los pacientes y se les informará sobre la manera de llevar a cabo la actividad física diaria y las actividades de ocio sin provocar la aparición de los síntomas. Se animará a los pacientes estables en clase II-III de la NYHA a realizar programas de ejercicio físico. La ESC ha publicado recomendaciones estandarizadas sobre programas de ejercicio para los pacientes con IC<sup>42</sup>.

## **Tratamiento farmacológico**

### *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina*

- Se recomiendan los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como tratamiento de primera línea para los pacientes con la función sistólica ventricular izquierda reducida, expresada como una fracción de eyección inferior a la normal (< 40-45%), sintomáticos o asintomáticos (consultar el apartado sobre pruebas no invasivas; pág. 1070) (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).
- Las dosis de IECA se regularán de acuerdo con las dosis efectivas utilizadas en grandes ensayos clínicos sobre IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) y no se regularán exclusivamente sobre la base de la mejoría de los síntomas (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

### *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la disfunción ventricular izquierda asintomática*

- Los pacientes asintomáticos con disfunción sistólica ventricular izquierda documentada recibirán trata-

miento con IECA para retrasar o prevenir la IC secundaria. Los IECA también reducen el riesgo de infarto de miocardio y la muerte súbita en estos casos (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>43-46</sup>.

### *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la insuficiencia cardíaca sintomática*

- Todos los pacientes con IC sintomática secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda deben ser tratados con IECA (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>47</sup>.
- Los IECA mejoran la supervivencia, los síntomas, la capacidad funcional y reducen las hospitalizaciones de los pacientes con IC moderada y severa y disfunción sistólica ventricular izquierda.
- Se administrarán IECA como tratamiento inicial en ausencia de retención de líquidos. Los pacientes que presenten retención de líquidos serán tratados con IECA y diuréticos (grado de recomendación I, nivel de evidencia B)<sup>47,48</sup>.
- Se iniciará tratamiento con IECA en los pacientes con signos o síntomas de IC, aunque éstos sean transitorios, tras la fase aguda del infarto de miocardio, aunque los síntomas sean transitorios, para mejorar la supervivencia y reducir los reinfartos y rehospitalizaciones por IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>44,45,49</sup>.
- Los pacientes asintomáticos con disfunción sistólica ventricular izquierda documentada se benefician del tratamiento indefinido con IECA (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>43-46</sup>.
- Los efectos adversos importantes asociados a los IECA son la tos, la hipotensión, la insuficiencia renal, la hipopotasemia, el síncope y el angioedema. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) pueden ser un tratamiento alternativo eficaz para los pacientes que desarrollan tos y angioedema asociados a los IECA (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). En pacientes normotensos, los cambios en la presión sanguínea sistólica y diastólica y los aumentos de la creatinina sérica suelen ser menores.
- El tratamiento con IECA está contraindicado en presencia de estenosis arterial renal bilateral y angioedema durante tratamiento previo con IECA (grado de recomendación III, nivel de evidencia A).

En la tabla 8 se muestran los rangos de las dosis de mantenimiento de los IECA que han demostrado ser efectivas en varios ensayos clínicos.

En la tabla 9 se muestran las dosis iniciales y de mantenimiento de los IECA que han sido aprobadas en Europa para el tratamiento de la IC.

La dosis de IECA siempre se inicia al nivel más bajo para aumentar posteriormente hasta alcanzar la dosis «objetivo». En la tabla 10 se muestran los procedimientos recomendados para el inicio del tratamiento con IECA.

**TABLA 8. Dosis de IECA que demostraron ser efectivas en grandes ensayos clínicos controlados sobre insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda**

Estudios sobre mortalidad	Fármaco	Dosis objetivo	Dosis media diaria
Estudios sobre insuficiencia cardíaca crónica			
CONSENSUS Trial Study Group, 1987 <sup>48</sup>	Enalapril	20 mg 2 veces al día	18,4 mg
V-HeFT II, 1991 <sup>161</sup>	Enalapril	10 mg 2 veces al día	15,0 mg
The SOLVD Investigators, 1991 <sup>162</sup>	Enalapril	10 mg 2 veces al día	16,6 mg
ATLAS, 1999 <sup>163</sup>	Lisinopril	Dosis alta: Dosis baja:	32,5-35 mg al día 2,5-5 mg al día
Estudios sobre disfunción VI tras el IM con/sin IC			
SAVE, 1992 <sup>44</sup>	Captopril	50 mg 3 veces al día	127 mg
AIRE, 1993 <sup>49</sup>	Ramipril	5 mg 2 veces al día	(no disponible)
TRACE, 1995 <sup>45</sup>	Trandolapril	4 mg al día	(no disponible)

**TABLA 9. Dosis de mantenimiento recomendada para algunos IECA aprobados en Europa para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca\***

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Efectos documentados sobre la mortalidad/hospitalización		
Captopril	6,25 mg 3 veces al día	25-50 mg 3 veces al día
Enalapril	2,5 mg al día	10 mg 2 veces al día
Lisinopril	2,5 mg al día	5-20 mg al día
Ramipril	1,25-2,5 mg al día	2,5-5 mg 2 veces al día
Trandolapril	1 mg al día	4 mg al día

\*Recomendaciones de los fabricantes o de la normativa.

Se recomienda la monitorización regular de la función renal: 1) antes del inicio del tratamiento, 1-2 semanas después de cada incremento de la dosis y a intervalos de 3-6 meses; 2) cuando se incrementa la dosis de IECA o cuando se inician nuevos tratamientos que puedan afectar a la función renal (p. ej., antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de la angiotensina); 3) en los pacientes con disfunción renal pasada o presente o alteración de los electrolitos, se realizarán controles más frecuentes, o 4) durante cualquier hospitalización.

### Diuréticos

#### Diuréticos de asa, tiazídicos y metolazona

- Los diuréticos son esenciales para el tratamiento sintomático en presencia de sobrecarga de líquidos que se manifiesta como congestión pulmonar o edema periférico. El uso de diuréticos resulta en un rápida mejoría de la disnea y en un aumento de la capacidad de ejercicio (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>50,51</sup>.
- No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y controlados para probar los efectos de estos agentes sobre los síntomas y la supervivencia. Los diuréticos siempre se administrarán en combinación con IECA y bloqueadores beta, si son tolerados (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

**TABLA 10. Procedimiento recomendado para la instauración de tratamiento con IECA o un bloqueador de los receptores de la angiotensina**

Revisión de la necesidad y de la dosis de diuréticos y vasodilatadores
Evite el uso excesivo de diuréticos antes del tratamiento. Considere la reducción o la retirada de los diuréticos durante 24 h
Puede ser conveniente iniciar el tratamiento por la noche, en decúbito supino, para minimizar el efecto negativo potencial sobre la presión sanguínea, aunque no se dispone de datos en la IC que apoyen esta recomendación (nivel de evidencia C). Si el tratamiento se inicia por la mañana, es preciso controlar la presión arterial durante varias horas en los pacientes de riesgo con disfunción renal o presión sanguínea baja
Comience con una dosis baja (tabla 9) y aumente la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento utilizada en los grandes ensayos clínicos (tabla 8)
En caso de deterioro sustancial de la función renal, suspenda el tratamiento
Evite los diuréticos ahorradores de potasio durante el inicio del tratamiento
Evite los AINE y los inhibidores de la COX
Controle la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos
1-2 semanas después de cada incremento de la dosis, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses de manera regular
En los siguientes casos se referirá el paciente a cuidados especializados:
Insuficiencia cardíaca por causa desconocida
Presión arterial sistólica < 100 mmHg
Creatinina sérica > 150 µmol/l
Sodio sérico < 135 mmol/l
Insuficiencia cardíaca severa
Enfermedad valvular como causa primaria

En las tablas 11 y 12 se pueden consultar la recomendaciones y los efectos secundarios más importantes de estos fármacos.

#### Diuréticos ahorradores de potasio

- Los diuréticos ahorradores de potasio sólo se prescribirán en caso de que persista la hipopotasemia a

**TABLA 11. Diuréticos**

<p>Tratamiento diurético inicial</p> <p>Diuréticos de asa o tiazídicos. Siempre se administran con un IECA</p> <p>En caso de TFG &lt; 30 ml/min no utilice tiazídicos, excepto si se prescriben como terapia sinérgica con diuréticos de asa</p> <p><i>Respuesta insuficiente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumente la dosis de diuréticos</li> <li>Combine diuréticos de asa y tiazídicos</li> <li>Ante la retención persistente de líquidos: administre diuréticos de asa 2 veces al día</li> <li>En caso de insuficiencia cardíaca severa agregue metolazona con control frecuente de la creatinina y los electrolitos</li> </ul> <p>Diuréticos ahorradores de potasio: triamtereno, amilorida y espironolactona</p> <p>Usar solamente si persiste la hipopotasemia tras el inicio del tratamiento con IECA y diuréticos</p> <p>Comience con una dosis baja durante una semana; a los 5-7 días controle el potasio sérico y la creatinina y regule la dosis consecuentemente. Repita el control cada 5-7 días hasta que los valores de potasio se estabilicen</p>
--

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; TFG: tasa de filtración glomerular.

pesar de tratamiento con IECA o en la IC severa a pesar del tratamiento combinado con IECA y espironolactona a dosis bajas (grado de recomendación I, nivel de evidencia C). Los pacientes que no toleran los antagonistas de la aldosterona, ni a dosis bajas debido a la hiperpotasemia y la disfunción renal, pueden ser tratados con amilorida o triamtereno (grado de recomendación IIb, nivel de evidencia C).

- Por lo general, en esta situación los suplementos de potasio son ineficientes (grado de recomendación III, nivel de evidencia C).
- El uso de cualquier diurético ahorrador de potasio debe monitorizarse mediante determinaciones de creatinina sérica y potasio, preferiblemente cada 5-7 días tras el inicio del tratamiento y hasta que los va-

lores se estabilicen. A partir de entonces, las determinaciones se harán cada 3-6 meses.

**Antagonistas de los receptores betaadrenérgicos (\*)**

- Se considerará el tratamiento con bloqueadores beta en todos los pacientes en clase II-IV de la NYHA, con IC estable, leve, moderada o severa, secundaria a miocardiopatía isquémica o no isquémica y una FEVI reducida, que reciban el tratamiento estándar, incluidos los diuréticos e IECA, excepto en caso de contraindicación (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>52-58</sup>.
- El tratamiento con bloqueadores beta reduce los ingresos (todos, los cardiovasculares y por IC), mejora la clase funcional y conduce a un menor agravamiento de la IC. Este efecto beneficioso se ha observado de forma consistente en subgrupos de diferente edad, sexo, clase funcional, FEVI y etiología (isquémica o no) (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).
- En los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, con o sin IC, se recomienda el tratamiento indefinido con bloqueadores beta tras el infarto agudo de miocardio, además de IECA, para reducir la mortalidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B)<sup>59</sup>.
- En pacientes con IC se puede observar diferencias en los efectos clínicos de distintos bloqueadores

(\*) La introducción del nebivolol en las presentes Guías responde a la reciente publicación del estudio SENIORS<sup>1</sup> donde se demostró que nebivolol reducía de forma significativa el objetivo combinado hospitalización y/o mortalidad por insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción ventricular izquierda y edad superior a los 70 años.

1. Flather M, Shibata M, Cotas M, Van Veldhuisen V, Parkhomenko A, Borbola J, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26:215-25.

**TABLA 12. Diuréticos (orales): dosis y efectos secundarios**

	Dosis inicial (mg)		Máxima dosis diaria recomendada (mg)		Efectos secundarios importantes
Diuréticos de asa					
Furosemida	20-40		250-500		Hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Bumetanida	0,5-1,0		5-10		Hiperuricemia, intolerancia a la glucosa
Torasemida	5-10		100-200		Alteraciones del equilibrio ácido-base
Diuréticos tiazídicos					
Bendroflumetiazida	2,5		10		
Hidroclorotiazida	25		50-75		Hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Metolazona	2,5		10		Hiperuricemia, intolerancia a la glucosa
Indapamida	2,5		2,5		Alteraciones del equilibrio ácido-base
Diuréticos ahorradores de potasio	+ IECA	- IECA	+ IECA	- IECA	
Amilorida	2,5	5	20	40	Hiperpotasemia, sarpullido
Triamtereno	25	50	100	200	Hiperpotasemia
Espironolactona	12,5-25	50	50	100-200	Hiperpotasemia, ginecomastia

TABLA 13. Procedimiento recomendado para la instauración del tratamiento con bloqueadores beta

- I. El paciente debe estar en tratamiento con IECA, si no está contraindicado
  - II. El paciente debe tener un estado relativamente estable, sin necesidad de tratamiento inotrópico por vía intravenosa y sin signos marcados de retención de líquidos
  - III. Comience con una dosis muy baja y aumente la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento utilizada en los grandes ensayos clínicos. La dosis se puede doblar cada 1-2 semanas si la anterior se toleró bien. La mayoría de los pacientes se puede manejar en consulta externa
  - IV. Durante o después del período de regulación de la dosis se puede presentar un empeoramiento transitorio de la insuficiencia, hipotensión o bradicardia
    - a. Monitoree al paciente en busca de síntomas de fallo cardíaco, retención de líquidos, hipotensión y bradicardia sintomática
    - b. En caso de síntomas de empeoramiento, aumente la dosis de diuréticos o de IECA; reduzca temporalmente la dosis de bloqueadores beta si fuera necesario
    - c. En caso de hipotensión, primero reduzca la dosis de vasodilatadores; reduzca la dosis de bloqueadores beta si fuera necesario
    - d. En caso de bradicardia, reduzca o suspenda los fármacos que bajan la frecuencia cardíaca; reduzca la dosis de bloqueadores beta si fuera necesario, pero sólo cuando sea claramente necesario
    - e. Siempre considere volver a introducir y/o aumentar la dosis de bloqueadores beta cuando el paciente se estabilice
- Si fuera preciso apoyo inotrópico para tratar al paciente descompensado al que se administran bloqueadores beta, se preferirá el uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa, porque sus efectos hemodinámicos no son antagonizados por agentes bloqueadores beta

En los siguientes casos se referirán los pacientes a cuidados especializados:

- a. Insuficiencia cardíaca severa, clase III/IV
- b. Etiología desconocida
- c. Contraindicaciones relativas: bradicardia asintomática y/o presión arterial baja
- d. Intolerancia a dosis bajas
- e. Uso previo de bloqueadores beta y suspensión del tratamiento debido a los síntomas
- f. Sospecha de asma bronquial o enfermedad pulmonar severa

Contraindicaciones de los bloqueadores beta en los pacientes con insuficiencia cardíaca

- g. Asma bronquial
- h. Enfermedad bronquial severa
- i. Bradicardia sintomática o hipotensión

TABLA 14. Dosis inicial, dosis objetivo y esquema de regulación de la dosis de los agentes bloqueadores beta utilizado en grandes ensayos clínicos recientes

Bloqueador beta	Primera dosis (mg)	Incremento (mg/día)	Dosis objetivo (mg/día)	Período de regulación
Bisoprolol <sup>164</sup>	1,25	2,5 / 3,75 / 5 / 7,5 / 10	10	Semanas-mes
Succinato de metoprolol CR <sup>165</sup>	12,5/25	25 / 50 / 100 / 200	200	Semanas-mes
Carvedilol <sup>54</sup>	3,125	6,25 / 12,5 / 25 / 50	50	Semanas-mes
Nebivolol <sup>58</sup>	1,25	2,5 / 5 / 10	10	Semanas-mes

Frecuencia de administración diaria similar a los ensayos clínicos a los que se hace referencia.

beta<sup>60,61</sup>. Por ello, sólo podemos recomendar el uso de bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol y nebivolol (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).

#### Iniciación del tratamiento

El tratamiento se inicia con una dosis pequeña que se incrementará lenta y gradualmente hasta alcanzar la dosis objetivo utilizada en grandes ensayos clínicos. La regulación de la dosis debe estar adaptada a la respuesta individual de cada paciente.

Durante la regulación de la dosis, los bloqueadores beta pueden reducir excesivamente la frecuencia cardíaca, inducir una depresión miocárdica temporal y exa-

cerbar los síntomas de la IC. En la tabla 13 se resumen los procedimientos recomendados para el uso de bloqueadores beta en la práctica clínica y sus contraindicaciones.

En la tabla 14 se muestra el esquema de regulación de la dosis de los fármacos utilizados en los ensayos clínicos más importantes.

#### Antagonistas de los receptores de la aldosterona

- Se recomienda el tratamiento con antagonistas de la aldosterona, además de IECA, bloqueadores beta y diuréticos, en la IC avanzada (clase III-IV de la NYHA) con disfunción sistólica, para mejorar la su-

pervivencia y la morbilidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B)<sup>62</sup>.

- Se recomienda el tratamiento con antagonistas de la aldosterona, además de IECA y bloqueadores beta, en la IC tras el infarto de miocardio con disfunción sistólica ventricular izquierda y signos de IC o diabetes, para reducir la mortalidad y la morbilidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B)<sup>63</sup>.

La tabla 15 reúne la información sobre la administración y dosificación de los antagonistas de la aldosterona.

### Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (\*)

Para pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda:

- Se pueden usar los ARA-II como una alternativa al tratamiento con IECA en pacientes sintomáticos que no toleran el tratamiento con IECA para mejorar la morbilidad y la mortalidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B)<sup>64-67</sup>.
- En relación con la mortalidad y la morbilidad, los ARA-II e IECA parecen tener una eficacia similar en la IC crónica (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B). En el infarto agudo de miocardio con signos de IC o disfunción ventricular izquierda, los ARA-II e IECA tienen un efecto similar o equivalente sobre la mortalidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B)<sup>68</sup>.
- En pacientes con síntomas persistentes se puede considerar el tratamiento combinado de ARA-II e IECA para reducir la mortalidad (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B) y reducir los ingresos hospitalarios por IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>65,69-71,170</sup>.

Para los pacientes en clase III de la NYHA que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia con diuréticos, IECA y bloqueadores beta, no existe evidencia definitiva que permita recomendar la adición al tratamiento de un ARA-II o un antagonista de la aldosterona para reducir posteriores ingresos por IC o reducir la mortalidad.

(\*) Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) son la alternativa de elección si hay contraindicaciones o intolerancia a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). El estudio CHARM alternativo es el único que analiza directamente el papel de los ARA-II frente a placebo en pacientes intolerantes a los IECA. A este estudio hay que añadir los datos del estudio Val-HeFT que confirman el efecto beneficioso de los ARA-II en un subgrupo similar de pacientes. Además en el estudio VALIANT, se demostró, en pacientes postinfarto agudo de miocardio, la condición de no inferioridad de los ARA-II frente a los IECA. Mientras que en las Guías previas aún no se hallaban recomendados, en las actuales, han pasado a grado de recomendación I con nivel de evidencia B en la mayoría de las indicaciones mencionadas (véanse citas 64, 67 y 68).

**TABLA 15. Administración y consideraciones respecto de la dosis de los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona)**

- Considere si un paciente tiene insuficiencia cardíaca severa (clase III-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con IECA/diuréticos
- Controle el potasio sérico (< 5,0 mmol/l) y la creatinina (< 250 μmol/l)
- Agregue una dosis diaria baja (espironolactona 12,5-25 mg, eplerenona 25 mg)
- Controle el potasio sérico y la creatinina transcurridos 4-6 días
- Si el potasio sérico está entre 5-5,5 mmol/l, reduzca la dosis al 50%. Si el potasio sérico es > 5,5 mmol/l, interrumpa la dosis
- Si tras un mes persisten los síntomas y existe normopotasemia, aumente la dosis a 50 mg diarios. Controle el potasio sérico/creatinina transcurrida 1 semana

**TABLA 16. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) disponibles en la actualidad**

Fármaco	Dosis diaria (mg)
Efectos documentados sobre la mortalidad/morbilidad	
Candesartán cilexetil <sup>65</sup>	4-32
Valsartán <sup>67</sup>	80-320
También disponibles	
Eprosartán <sup>165</sup>	400-800
Losartán <sup>166,167</sup>	50-100
Irbesartán <sup>168</sup>	150-300
Telmisartán <sup>169</sup>	40-80

Las dudas que surgieron tras los primeros estudios clínicos sobre una posible interacción negativa entre los ARA-II y los bloqueadores beta no han sido confirmadas en recientes estudios sobre el estado postinfarto de miocardio o IC crónica (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>65,68</sup>.

### Dosificación

La iniciación y la monitorización de los ARA-II, que se resumen en la tabla 10, son similares a lo establecido para los IECA. En la tabla 16 se muestran los ARA-II disponibles y las dosis recomendadas.

### Glucósidos cardíacos

- Los glucósidos cardíacos están indicados en la fibrilación auricular y en la IC sintomática de cualquier grado, secundaria o no a disfunción ventricular izquierda. Los glucósidos cardíacos reducen la frecuencia cardíaca, y con ello mejoran la función ventricular y los síntomas (grado de recomendación I, nivel de evidencia B)<sup>72</sup>.
- La combinación de digoxina y bloqueadores beta parece superior al tratamiento con uno solo de estos agentes en pacientes con fibrilación auricular (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B)<sup>73</sup>.

La digoxina no tiene efectos sobre la mortalidad pero reduce los ingresos hospitalarios, especialmente los debidos al empeoramiento de la IC en los pacientes con IC secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda y ritmo sinusal tratados con IECA, bloqueadores beta, diuréticos y, en la IC severa, con espironolactona (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia A).

- Entre las contraindicaciones al uso de glucósidos cardíacos se incluyen la bradicardia, el bloqueo auriculoventricular de segundo y de tercer grados, enfermedad del nodo sinusal enfermo, síndrome del seno carotídeo, síndrome de Wolff-Parkinson-White, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, hipopotasemia e hiperpotasemia.

#### *Digoxina*

La dosis de digoxina oral diaria suele ser de 0,125-0,25 mg si la creatinina sérica se encuentra en el rango normal (en el paciente mayor 0,0625-0,125 mg, en algunos casos 0,25 mg).

#### *Agentes vasodilatadores en la insuficiencia cardíaca crónica (\*)*

- No hay un papel específico para los agentes vasodilatadores de acción directa en el tratamiento de la IC crónica (grado de recomendación III, nivel de evidencia A), aunque se pueden utilizar como tratamiento coadyuvante para la angina o la hipertensión concomitante (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).

#### *Hidralazina-dinitrato de isosorbida*

- En caso de intolerancia a los IECA y ARA-II, se puede probar la combinación de hidralazina/nitratos para reducir la mortalidad y la morbilidad y mejorar la calidad de vida (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B)<sup>74</sup>.

#### *Nitratos*

- Se deben administrar nitratos para el tratamiento de la angina concomitante o para el alivio de la disnea (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C). No hay evidencia respecto de si los nitratos orales mejoran los síntomas de la IC de forma crónica o durante la exacerbación aguda.

(\*) La combinación de hidralazina y nitratos se había estudiado ya a finales de los años ochenta como tratamiento de la insuficiencia cardíaca; ha demostrado ser mejor que placebo o prazosin (estudio V-HeFT I). Posteriormente se demostró que su eficacia era menor que la de los IECA (estudio V-HeFT II) por lo que su uso quedó relegado de forma empírica a casos de intolerancia a los IECA antes de la aparición de los ARA-II. La recomendación actual, como alternativa a los IECA y/o ARA-II, se establece en respuesta al estudio publicado recientemente donde la combinación de hidralazina y nitratos, en pacientes de raza negra, en clase funcional III-IV y en tratamiento optimizado (IECA 69%, bloqueadores beta 74%), reducía la mortalidad (véase cita 74).

#### *Bloqueadores alfaadrenérgicos*

- No existe evidencia que apoye el uso de los bloqueadores alfaadrenérgicos en la IC (grado de recomendación III, nivel de evidencia B)<sup>75</sup>.

#### *Antagonistas del calcio*

- No se recomienda el uso de los antagonistas del calcio para el tratamiento de la IC debida a una disfunción sistólica. Particularmente, los antagonistas del calcio del tipo diltiazem y verapamilo no están recomendados en la IC secundaria a disfunción sistólica, y están contraindicados si se administran bloqueadores beta (grado de recomendación III, nivel de evidencia C)<sup>76,77</sup>.
- La adición de nuevos antagonistas del calcio (felodipina y amlodipina) al tratamiento convencional de la IC no mejora los síntomas y no tiene ningún impacto en la supervivencia (grado de recomendación III, nivel de evidencia A)<sup>76,77</sup>.

Debido a que los datos de seguridad a largo plazo sobre la felodipina y la amlodipina indican un efecto neutral sobre la supervivencia, pueden suponer una alternativa segura para el tratamiento de la hipertensión arterial concomitante o de la angina no controlada por nitratos y bloqueadores beta.

#### *Nesiritida*

La nesiritida, un recombinante humano cerebral o péptido natriurético de tipo B (BNP), ha demostrado ser eficaz en la mejora del grado de disnea subjetiva y en la inducción de una vasodilatación significativa cuando se administra por vía intravenosa en pacientes con IC aguda. La experiencia clínica con la nesiritida todavía es muy limitada. La nesiritida puede causar hipotensión; además algunos pacientes no responden al fármaco.

#### *Tratamiento inotrópico positivo*

- El tratamiento repetido o prolongado con agentes inotrópicos orales aumenta la mortalidad y no está recomendado en la IC (grado de recomendación III, nivel de evidencia A).
- Los agentes inotrópicos administrados por vía intravenosa se utilizan frecuentemente en pacientes con IC y signos de congestión pulmonar e hipoperfusión periférica. Sin embargo, se pueden presentar complicaciones relacionadas con el tratamiento y su efecto sobre el pronóstico no está claro. El grado de recomendación y el nivel de evidencia varían según el agente<sup>13</sup>.
- Una serie de datos preliminares sugiere que algunos sensibilizadores del calcio (como el levosimendán) pueden tener efectos beneficiosos en los síntomas y en los órganos terminales, y además son seguros<sup>78</sup>.

### **Agentes antitrombóticos (\*)**

- En la IC crónica asociada a fibrilación auricular, a un evento tromboembólico anterior o a un trombo ventricular izquierdo con movilidad, la anticoagulación está claramente indicada (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>79</sup>.
- En pacientes con IC, existe muy poca evidencia de que el tratamiento antitrombótico modifique el riesgo de muerte o de eventos vasculares.
- Tras un infarto de miocardio previo, se recomienda la administración de aspirina o anticoagulantes orales como profilaxis secundaria (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C)<sup>80</sup>.
- La aspirina no está recomendada en pacientes con ingresos hospitalarios recurrentes por empeoramiento de la IC (grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B). En base al incremento potencial de las complicaciones de hemorragia, el tratamiento anticoagulante se administrará en condiciones controladas, con monitorización programada y supervisada por un servicio de hematología adecuado.

Los pacientes con IC crónica tienen un alto riesgo de eventos tromboembólicos. Los factores predisponentes a la tromboembolia son un gasto cardíaco bajo con estasis relativa de la sangre en las cámaras cardíacas dilatadas, mala contractilidad, anomalías en la contractilidad regional de la pared y fibrilación auricular. Existe poca evidencia que recomiende el tratamiento concomitante de IECA y aspirina en la IC<sup>81-83</sup>.

Por lo general, las tasas de complicaciones tromboembólicas son lo suficientemente bajas como para limitar la evaluación de un posible efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante/antitrombótico en estos pacientes.

### **Antiarrítmicos**

En general, los fármacos antiarrítmicos, a excepción de los bloqueadores beta, no están indicados en la IC crónica. En pacientes con fibrilación auricular (raras veces flúter) o taquicardia ventricular (sostenida o no), podría estar indicado el tratamiento con agentes antiarrítmicos.

### **Agentes antiarrítmicos de clase I**

- Se evitará el uso de agentes antiarrítmicos de clase I ya que pueden provocar arritmias ventriculares fata-

(\*) La recomendación de evitar el uso de aspirina en pacientes con IC con ingresos repetidos surge a partir de los resultados de los estudios WASH y WATCH, donde los pacientes que tomaban aspirina tenían un mayor número de reingresos por IC. A pesar de ello, esta recomendación, debería aplicarse sólo cuando no se identifica otra causa clara de descompensación y en aquellos pacientes con IC rebelde. En estos casos, si el tratamiento antiagregante es necesario, pueden administrarse otros antiagregantes como el clopidogrel (véanse citas 81 y 83).

les, pueden tener efectos hemodinámicos adversos y reducir la supervivencia en la IC (grado de recomendación III, nivel de evidencia B)<sup>84</sup>.

### **Agentes antiarrítmicos de clase II**

- Los bloqueadores beta reducen la muerte súbita en la IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) (consultar también la pág. 1076)<sup>85</sup>. Los bloqueadores beta pueden estar indicados también solos o en combinación con amiodarona o tratamiento no farmacológico en el manejo de las taquiarritmias ventriculares sostenidas o no (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C)<sup>86</sup>.

### **Agentes antiarrítmicos de clase III**

- La amiodarona es eficaz contra la mayoría de las arritmias supraventriculares y ventriculares (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). Puede restaurar y mantener el ritmo sinusal en pacientes con IC y fibrilación auricular, incluso en presencia de una aurícula izquierda dilatada, o mejorar los resultados de la cardioversión eléctrica; la amiodarona es el tratamiento de elección en esta situación<sup>87,88</sup>. La amiodarona es el único antiarrítmico que no produce efectos inotrópicos negativos clínicamente relevantes.

No está justificada la administración sistémica de amiodarona en pacientes con IC (grado de recomendación III, nivel de evidencia A)<sup>89,90</sup>.

### **Terapia con oxígeno**

- La terapia con oxígeno se utiliza en el tratamiento de la IC aguda pero no en la IC crónica (grado de recomendación III, nivel de evidencia C).

## **CIRUGÍA Y DISPOSITIVOS**

### **Procedimientos de revascularización, cirugía de válvula mitral y restitución ventricular**

- En caso de presencia de síntomas clínicos de IC, siempre se tendrán en consideración las afecciones que se pueden corregir mediante la cirugía (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

### **Revascularización**

- No se dispone de datos de estudios multicéntricos que apoyen el uso de procedimientos de revascularización para el alivio de los síntomas de la IC. Algunos estudios unicéntricos observacionales sobre la IC de origen isquémico sugieren que la revascularización puede mejorar los síntomas (grado de recomendación IIb, nivel de evidencia C).
- A la espera de los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados, por el momento no se recomienda

la revascularización percutánea o quirúrgica en el tratamiento habitual de los pacientes con IC y enfermedad coronaria (grado de recomendación III, nivel de evidencia C).

### Cirugía de la válvula mitral

- La cirugía de la válvula mitral en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda severa e insuficiencia mitral secundaria a insuficiencia ventricular puede mejorar los síntomas en determinados pacientes con IC (grado de recomendación IIb, nivel de evidencia C). Esto también se puede aplicar a la insuficiencia mitral secundaria debida a la dilatación del ventrículo izquierdo.

### Restitución del ventrículo izquierdo

#### *Aneurismectomía del ventrículo izquierdo*

- La aneurismectomía del ventrículo izquierdo está indicada en pacientes con aneurisma ventricular izquierdo, grande, localizado, que desarrollan IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

#### *Cardiomioplastia*

- Por el momento no se puede recomendar la cardiomioplastia para el tratamiento de la IC (grado de recomendación III, nivel de evidencia C).
- La cardiomioplastia no puede considerarse una alternativa viable al trasplante de corazón (grado de recomendación III, nivel de evidencia C).

#### *Ventriculectomía parcial izquierda (operación de Batista)*

- No se puede recomendar la ventriculectomía parcial izquierda para el tratamiento de la IC (grado de recomendación III, nivel de evidencia C). Además, la operación de Batista no puede considerarse una alternativa al trasplante de corazón (grado de recomendación III, nivel de evidencia C).

#### *Restitución ventricular externa*

- En la actualidad no se puede recomendar la restitución ventricular externa para el tratamiento de la IC. Los datos preliminares sugieren una mejoría de las dimensiones del ventrículo izquierdo y de la clase funcional de la NYHA con algunos dispositivos (grado de recomendación IIb, nivel de evidencia C).

### Marcapasos (\*)

- El marcapasos se ha venido utilizando para tratar la bradicardia en pacientes con IC, en presencia de las indicaciones convencionales. La implantación de un

marcapasos en el ventrículo derecho en los pacientes con disfunción sistólica induce disincronía ventricular y puede aumentar los síntomas (grado de recomendación III, nivel de evidencia A).

- Se puede considerar la terapia de resincronización mediante un marcapasos biventricular en pacientes con la fracción de eyección reducida y disincronía ventricular (anchura del QRS  $\geq 120$  ms) que siguen sintomáticos (clase III-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento óptimo, para mejorar los síntomas (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) y para reducir los ingresos (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) y la mortalidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B).

El marcapasos biventricular mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y reduce los ingresos hospitalarios<sup>91-94</sup>. Recientemente se ha demostrado el efecto beneficioso en el objetivo combinado de mortalidad a largo plazo e ingresos por todas las causas, además de un efecto significativo sobre la mortalidad<sup>171</sup>.

### Desfibrilador automático implantable

- Se puede considerar la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) en combinación con un marcapasos biventricular en pacientes que permanecen sintomáticos con IC severa, en clase funcional III-IV, con una FEVI  $\leq 35\%$  y una duración QRS  $\geq 120$  ms para mejorar la mortalidad o la morbilidad (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B)<sup>93</sup>.
- Se recomienda la utilización de un DAI para mejorar la supervivencia de los pacientes que hayan sobrevivido a un paro cardíaco o que tienen taquicardia ventricular sostenida que, o bien se tolera mal o está asociada a una función sistólica ventricular izquierda reducida (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>95</sup>.
- La implantación de un DAI es razonable en una serie de pacientes que presenten una FEVI  $< 30-35\%$ , que no hayan presentado un infarto de miocardio en los últimos 40 días, que reciban tratamiento óptimo incluidos IECA, ARA-II, bloqueadores beta y un antagonista de la aldosterona (cuando esté indicado), para reducir la muerte súbita (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>90,96,97</sup>.

(\*) La resincronización ventricular con marcapasos tricamerales ha demostrado mejorar los síntomas y reducir las hospitalizaciones en pacientes con disfunción sistólica y asincronía ventricular. En las últimas Guías todavía no se recomendaba la resincronización como opción terapéutica, mientras que en las actuales, basándose en los estudios COMPANION y CARE-HF, la recomendación es de clase I y nivel de evidencia A para reducir las hospitalizaciones y B para reducir mortalidad. En el estudio CARE-HF la resincronización demostró reducción de la mortalidad global en pacientes seleccionados por FE  $< 35\%$ , QRS  $\geq 120$  ms y CF III-IV a pesar de tratamiento optimizado (véanse citas 93 y 171).

En los pacientes con taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular documentadas, el DAI es muy eficaz para tratar la recurrencia de estas arritmias, bien mediante su uso como MP anti-taquicardia o como cardioversor/desfibrilador, reduciendo la morbilidad y la necesidad de rehospitalización. Los criterios de selección, el seguimiento limitado y el aumento de la morbilidad asociada a la implantación del DAI, además de la relación coste/efectividad, hacen inadecuado aplicar estos hallazgos al grupo general de población con IC crónica. El estudio COMPANION, que incluyó a pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, anchura del complejo QRS sugestivo de disincronía e IC, mostró que la implantación de un DAI combinada con terapia de resincronización (TR) en pacientes con IC severa redujo la mortalidad y la morbilidad (véase apartado «Resincronización»)93. Sin embargo, el tratamiento combinado de TR-DAI no fue superior a la TR sola en términos de reducción de la mortalidad y, por tanto, para la mayoría de los pacientes se prefiere el tratamiento asociado a una morbilidad y costes más bajos. El tratamiento combinado de resincronización cardíaca e implantación de un desfibrilador quedará reservado para los pacientes con muy alto riesgo de muerte súbita a pesar del tratamiento médico y de la resincronización. Es preciso determinar la relación coste/efectividad de este tratamiento98. En el estudio SCD-HeFT, se asignó a 2.521 pacientes con IC crónica y FEVI  $\leq$  35% a placebo, amiodarona o implantación de un DAI con electrodo único. Tras un seguimiento medio de 45,5 meses se observó una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de implantación de un DAI; HR = 0,77 (intervalo de confianza del 95%, 0,62-0,96; p = 0,007)90. En relación con la supervivencia, no hubo diferencias entre el grupo placebo y el grupo asignado a amiodarona.

En varios metaanálisis realizados recientemente se estimó el efecto de la implantación de un DAI sobre la mortalidad por todas las causas en pacientes sintomáticos con una fracción de eyección reducida83,99,100. Debido a que la efectividad del DAI depende del tiempo101, es imprescindible calcular la duración del tratamiento para establecer la relación coste/efectividad. De la misma manera hay que tener en cuenta la edad del paciente y la comorbilidad no cardíaca. El tratamiento de los pacientes en clase IV de la NYHA no está claramente establecido, excepto cuando está asociado a TR en el contexto de una disincronía. No existe evidencia de que los pacientes con miocardiopatía dilatada obtengan proporcionalmente menos beneficios, pero debido a que el pronóstico de este grupo suele ser mejor, los beneficios absolutos pueden ser inferiores83.

**TABLA 17. Contraindicaciones para el trasplante cardíaco**

- Consumo de drogas y/o alcohol en el presente
- Falta de cooperación
- Enfermedad mental seria que no se puede controlar de forma adecuada
- Cáncer tratado con remisión y < 5 años de seguimiento
- Enfermedad sistémica con afectación multiorgánica
- Infección incontrolada
- Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o creatinina > 250  $\mu$ mol/l, aunque algunos centros aceptan pacientes en hemodiálisis)
- Resistencia vascular pulmonar alta y fija (6-8 unidades Wood y un gradiente transpulmonar medio > 15 mmHg y una presión sistólica arterial pulmonar > 60 mmHg)
- Complicaciones tromboembólicas recientes
- Úlcera péptica sin cicatrizar
- Evidencia de afectación hepática significativa
- Otras enfermedades con mal pronóstico

### Trasplante cardíaco, dispositivos de asistencia ventricular y corazón artificial (\*)

#### *Trasplante cardíaco*

- El trasplante cardíaco es una alternativa aceptada de tratamiento para la IC terminal. Aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados, se considera que el trasplante aumenta significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio, el retorno a la vida laboral y la calidad de vida comparado con el tratamiento convencional, siempre que se apliquen criterios de selección adecuados (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

Los pacientes que deben considerarse para trasplante son aquellos que presentan síntomas severos de IC sin posibilidad de tratamiento alternativo y con un mal pronóstico. Es muy probable que la introducción de nuevos tratamientos haya modificado el valor pronóstico de las variables utilizadas tradicionalmente para identificar a los candidatos para trasplante, como el VO<sub>2</sub> max (véase el apartado «Pronóstico», pág. 1071). El paciente debe tener buena disposición y capacidad para someterse a tratamiento médico intensivo, debe estar emocionalmente estable para poder soportar la incertidumbre que estará presente, sin duda, tanto antes como después del trasplante. En la tabla 17 se

(\*) En la última década, la aparición de rechazo agudo durante el primer año después de trasplante cardíaco se ha reducido notablemente gracias a las nuevas pautas de inmunosupresión, dejando de ser el principal problema que limita la supervivencia al año del trasplante cardíaco. Actualmente, para mejorar el pronóstico del trasplante cardíaco debemos reducir la mortalidad aguda debida principalmente a fallo primario del injerto, que suele ser de causa multifactorial. Diversos factores pueden contribuir a su aparición entre los que citamos la hipertensión pulmonar severa previa, la preservación del órgano, la inestabilidad del donante y otras aún por determinar.

muestran las contraindicaciones para el trasplante cardíaco.

Además de la escasez de donantes de órganos, el mayor problema del trasplante cardíaco es el rechazo del injerto, causante de un considerable porcentaje de defunciones durante el primer año postoperatorio. Los resultados a largo plazo están limitados fundamentalmente por las consecuencias de la inmunosupresión (infección, hipertensión, fallo renal, tumores malignos) y por la enfermedad coronaria vascular del trasplante<sup>102</sup>.

### *Sistemas de asistencia ventricular y corazón artificial*

- Actualmente, los sistemas de asistencia ventricular izquierda y el corazón artificial están indicados como puente al trasplante, en la miocarditis severa aguda y en algunos pacientes como apoyo hemodinámico permanente (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C).
- Los sistemas de asistencia ventricular izquierda se están implantando como puente al trasplante; también se está acumulando experiencia sobre el tratamiento a largo plazo aunque estos dispositivos no están recomendados para tratamiento de rutina a largo plazo (grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B)<sup>103</sup>.

### **Ultrafiltración**

- La ultrafiltración se puede usar para tratar la sobrecarga de líquidos (edema pulmonar o periférico) refractaria a los diuréticos<sup>104</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con IC la mejoría es temporal<sup>105</sup>.

### **ELECCIÓN Y PROGRAMACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

En la tabla 18 se muestra el tratamiento farmacológico de elección para las distintas fases de la IC causada por disfunción sistólica. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario establecer un diagnóstico correcto y tener en cuenta las pautas establecidas en la tabla 5 para el manejo de la enfermedad.

### *Disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática*

En general, cuanto más baja es la fracción de eyección, mayor es el riesgo de desarrollo de IC y muerte súbita. Se recomienda la administración de IECA a los pacientes con una FEVI reducida siempre que esta reducción sea importante (véase el apartado «Ecocardiografía», pág. 1068).

Se añadirá bloqueadores beta al tratamiento en los pacientes con disfunción ventricular izquierda asinto-

mática, especialmente después de un infarto agudo de miocardio (recomendación de la pág. 1076).

### *Disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática: insuficiencia cardíaca en clase II de la NYHA (fig. 4)*

*Sin signos de retención de líquidos.* Tratamiento con IECA (recomendación de la pág. 1074). Aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis objetivo utilizada en grandes ensayos clínicos (tabla 8). Agregar un bloqueador beta (recomendación de la pág. 1076) y aumentar la dosis hasta alcanzar la dosis objetivo utilizada en grandes ensayos clínicos (tabla 14).

*Con signos de retención de líquidos.* Administrar diuréticos combinados con un IECA seguidos de un bloqueador beta. En primer lugar se administra un IECA y un diurético simultáneamente. Cuando se observa una mejoría de los síntomas (como la ausencia de retención de líquidos), se mantiene la dosis óptima de IECA seguida de un bloqueador beta. La dosis del diurético se ajustará en base a la estabilidad del paciente. Para evitar la hiperpotasemia, no se incluirán diuréticos ahorradores de potasio en el régimen diurético antes de la introducción de un IECA. Sin embargo, se podrá agregar un antagonista de la aldosterona si persiste la hiperpotasemia. Agregar un bloqueador beta y aumentar la dosis gradualmente hasta alcanzar la dosis objetivo utilizada en los grandes ensayos clínicos (tabla 13). Los pacientes en ritmo sinusal en tratamiento con glucósidos cardíacos, que han mejorado su estado pasando de IC severa a leve, deben continuar con el tratamiento con glucósidos cardíacos (recomendación de la pág. 1078). En los pacientes que permanecen sintomáticos o en los que empeoran se considerará la adición de ARA-II (recomendación de la pág. 1078).

### *Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (fig. 3)*

En la tabla 19 se resumen las causas más frecuentes del empeoramiento de la IC. Los pacientes en clase III de la NYHA, que han estado en la clase IV en los últimos 6 meses, y los pacientes que están en ese momento en clase IV deben tratarse con una dosis baja de espirolactona (12,5-50 mg al día, recomendación de la pág. 1076). A menudo se agregan glucósidos cardíacos. Se puede aumentar la dosis de diuréticos de asa, además la combinación de diuréticos (como diuréticos de asa y tiazídicos) suele ser muy útil. En caso de evidencia de disincronía ventricular izquierda, se tendrá en cuenta la terapia de resincronización. El trasplante cardíaco, la revascularización coronaria, la aneurismectomía o la cirugía valvular tienen un papel muy limitado.

**TABLA 18. Insuficiencia cardíaca (IC) crónica y elección del tratamiento farmacológico en presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda**

	IECA	Antagonista del receptor de la angiotensina (ARA)	Diurético	Bloqueador beta	Antagonista de la aldosterona	Glucósidos cardíacos
Disfunción VI asintomática	Indicado	Si hay intolerancia a los IECA	No indicado	Post-IM	IM reciente	Con fibrilación auricular
IC sintomática (clase II de la NYHA)	Indicado	Indicado con o sin IECA	Indicado en caso de retención de líquidos	Indicado	IM reciente	a) con fibrilación auricular b) cuando hay mejoría de la IC más severa en ritmo sinusal
Empeoramiento de la IC (clase III-IV de la NYHA)	Indicado	Indicado con o sin IECA	Indicado, combinación de diuréticos	Indicado (bajo control del especialista)	Indicado	Indicado
IC terminal (clase IV de la NYHA)	Indicado	Indicado con o sin IECA	Indicado, combinación de diuréticos	Indicado (bajo control del especialista)	Indicado	Indicado

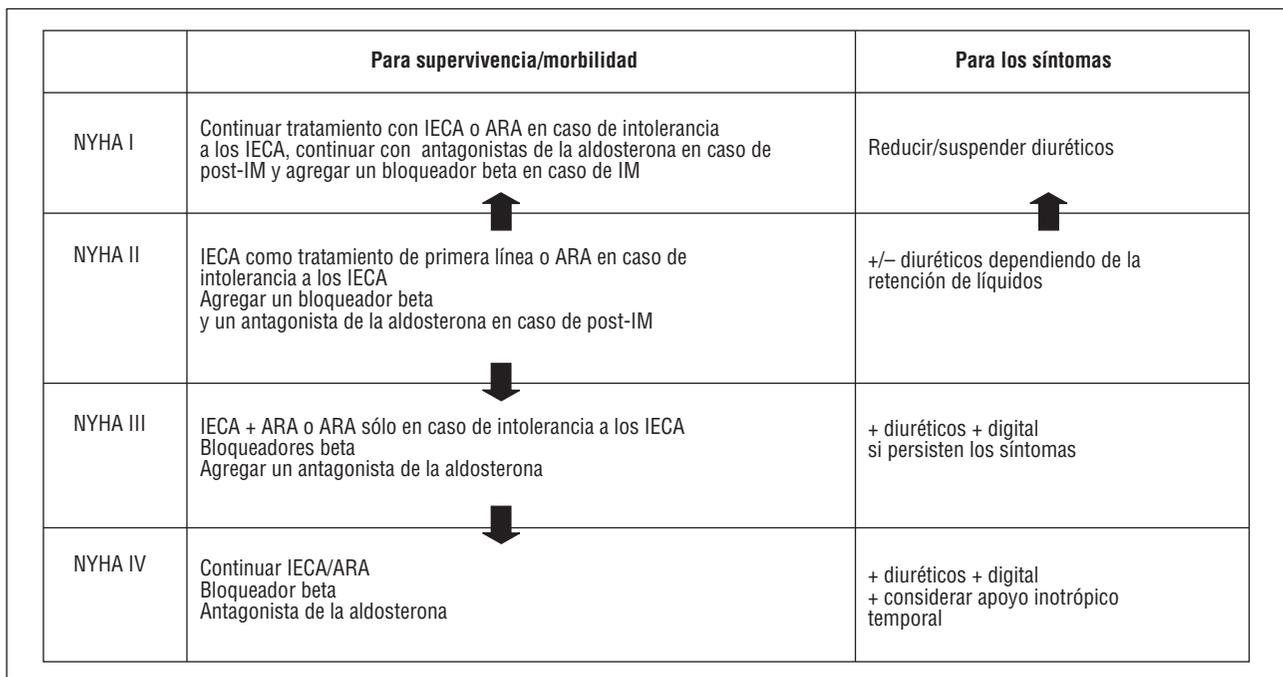
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; NYHA: New York Heart Association; VI: ventrículo izquierdo.

*Insuficiencia cardíaca terminal (pacientes que permanecen en clase IV de la NYHA a pesar del tratamiento óptimo y diagnóstico adecuado) (fig. 4)*

Cuando se estime necesario se reconsiderará a los pacientes para trasplante. Además de los tratamientos farmacológicos señalados en los apartados anteriores, en la IC terminal se puede utilizar un apoyo inotrópico

temporal (agentes simpatomiméticos por vía intravenosa, los agonistas dopaminérgicos y/o los agentes de la fosfodiesterasa), pero siempre considerándolo como una estrategia temporal previa a otro tratamiento beneficioso para el paciente.

Para los pacientes en espera de procedimientos de puente al trasplante, en algunos casos puede ser necesario un apoyo circulatorio, mediante un balón de con-



**Fig. 4.** Tratamiento farmacológico de la IC crónica sintomática, que es similar a la disfunción ventricular izquierda. El algoritmo se debe ver, en primer lugar, como un ejemplo de toma de decisiones basándose en la progresión de la severidad de la insuficiencia cardíaca. Un paciente en clase funcional II de la NYHA puede ser seguido en base a procesos de toma de decisión progresiva. Se tendrán en cuenta ajustes individuales. ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; NYHA: New York Heart Association.

**TABLA 19. Causas más frecuentes del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca****Causas no cardíacas**

- Incumplimiento del régimen prescrito (sal, líquidos, medicación)
- Prescripción reciente de otros fármacos (antiarrítmicos diferentes de la amiodarona, bloqueadores beta, AINE, verapamilo, diltiazem)
- Infección
- Abuso del alcohol
- Disfunción renal (uso excesivo de diuréticos)
- Embolia pulmonar
- Hipertensión
- Disfunción tiroidea (amiodarona)
- Anemia

**Causas cardíacas**

- Fibrilación auricular
- Otras arritmias ventriculares o supraventriculares
- Bradicardia
- Isquemia miocárdica (frecuentemente asintomáticas), incluido el infarto de miocardio
- Aparición o empeoramiento de regurgitación mitral o tricuspídea
- Excesiva reducción de la precarga (p. ej., debido a los diuréticos + IECA/nitratos)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

trapulsación intraaórtico, o sistemas de asistencia ventricular, hemofiltración o diálisis. Éstos se utilizarán solamente como parte de un plan estratégico para el manejo del paciente a largo plazo.

En cuanto a los pacientes terminales siempre se tendrá en cuenta el tratamiento paliativo que puede incluir el uso de opiáceos para el alivio de los síntomas.

### Manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda conservada

A pesar de que recientes estudios epidemiológicos sugieren que en el paciente anciano, el porcentaje de pacientes hospitalizados con síntomas similares a la IC y una FEVI conservada puede ser del 35-45%, existen dudas sobre la prevalencia de la disfunción diastólica en pacientes con síntomas de IC y una función sistólica normal. Existe muy poca evidencia procedente de ensayos clínicos o estudios de observación sobre cómo tratar la IC con una FEVI conservada.

La IC con la FEVI conservada no es sinónimo de IC debida a una disfunción diastólica. El primer diagnóstico implica la evidencia de una FEVI conservada pero no de una disfunción diastólica ventricular izquierda demostrada.

El diagnóstico aislado de IC diastólica requiere la evidencia de una función diastólica anormal, que puede ser muy difícil de evaluar. Se deben identificar y corregir los factores de precipitación, en especial se deben prevenir las taquiarritmias y se debe restaurar el ritmo sinusal siempre que sea posible. Es importante el control de la frecuencia cardíaca. La estrategia de tratamiento es similar a la de los pacientes sin IC<sup>106</sup>.

### Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con la FEVI conservada o disfunción diastólica (\*)

Dado que los datos de pacientes con la fracción de eyección (FEVI) conservada o con disfunción diastólica son muy limitados, las siguientes recomendaciones son en gran medida especulativas (en general, grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C).

No existe evidencia de que los pacientes con IC diastólica primaria se beneficien de ningún régimen farmacológico específico.

1. Los IECA pueden mejorar directamente la relajación y la distensibilidad cardíaca y pueden tener efectos a largo plazo debido a sus efectos antihipertensivos y de regresión de la hipertrofia y fibrosis.

2. Los diuréticos pueden ser necesarios durante episodios de retención de líquidos, pero deben usarse con precaución para reducir excesivamente la precarga, reduciendo así el volumen del infarto y el gasto cardíaco.

3. Se puede instaurar un bloqueador beta para reducir la frecuencia cardíaca y aumentar el período de llenado diastólico.

4. Por esta misma razón se pueden utilizar los antagonistas del calcio del tipo del verapamilo<sup>107</sup>. Algunos estudios con verapamilo han demostrado una mejoría funcional en pacientes con miocardiopatía hipertrófica<sup>108</sup>.

5. Una dosis alta de ARA-II puede reducir los ingresos hospitalarios<sup>109</sup>.

### TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PACIENTE ANCIANO

La IC incide predominantemente en pacientes con una media de edad de alrededor de 75 años, según estudios epidemiológicos en diversas comunidades. El

(\*) En estas Guías se establece la diferencia entre IC con función ventricular preservada y disfunción diastólica. Aunque el hecho de tener la función ventricular preservada ha restado gravedad a la IC por disfunción diastólica, hay que resaltar que ésta tiene una tasa de hospitalizaciones similar a la de la IC por disfunción sistólica ventricular izquierda y una mortalidad nada despreciable<sup>1</sup>, por lo que en estos pacientes deberían realizarse más estudios para establecer la mejor estrategia terapéutica.

1. Ojeda S, Anguita M, Muñoz J, Rodríguez M, Mesa D, Franco M, et al. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardíaca sistólica? Rev Esp Cardiol. 2003;56:1050-6.

envejecimiento se asocia frecuentemente a la comorbilidad. Las enfermedades concomitantes más comunes son hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes, accidente cerebrovascular, artritis y anemia. Estos pacientes suelen estar en tratamiento con varios fármacos, lo que implica el riesgo de interacciones no deseadas o del abandono del tratamiento. Por lo general, estos pacientes quedan excluidos de los ensayos clínicos controlados. El objetivo más importante del tratamiento de muchos pacientes mayores es más el alivio de los síntomas que la prolongación de la vida.

## IECA y ARA-II

Por lo general, el paciente mayor tolera bien el tratamiento con IECA y ARA-II.

## Diuréticos

En el anciano, las tiazidas carecen a menudo de efectividad a consecuencia de una velocidad de filtración glomerular disminuida. En estos pacientes, la incidencia de hiperpotasemia aumenta con la combinación de un antagonista de la aldosterona y un IECA o un AINE y un inhibidor de la COX.

## Bloqueadores beta

En ausencia de enfermedad del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular y enfermedad pulmonar obstructiva, la tolerancia del paciente anciano a los agentes bloqueadores beta es sorprendentemente buena. El tratamiento con bloqueadores beta no se interrumpirá basándose en la edad solamente.

## Glucósidos cardíacos

Los pacientes mayores pueden ser más susceptibles a los efectos adversos de la digoxina. Se recomiendan dosis bajas para iniciar el tratamiento en los pacientes con valores elevados de creatinina sérica.

## Agentes vasodilatadores

Debido al riesgo de hipotensión, los fármacos vasodilatadores como los nitratos y la hidralazina o la combinación de ambos agentes, deberán utilizarse con precaución.

## Arritmias

- Resulta de suma importancia reconocer y corregir los factores de precipitación de las arritmias, mejorar la función cardíaca y reducir la activación neuroendocrinológica con bloqueadores beta, IECA y, posiblemente, antagonistas de los receptores de la

aldosterona (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

## Arritmias ventriculares

- En caso de arritmia ventricular, el uso de agentes antiarrítmicos sólo está justificado en los pacientes con taquicardias ventriculares severas, sintomáticas y sostenidas; el agente de elección es la amiodarona (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B)<sup>87,89</sup>.
- La implantación de un DAI está indicada en los pacientes con IC y arritmia ventricular que pone en riesgo la vida (como la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular sostenida) y en los pacientes con alto riesgo de muerte súbita (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>95,96,110-112</sup>.

## Fibrilación auricular

- En caso de fibrilación auricular persistente (que no se resuelve por sí misma), se considerará la cardioversión eléctrica, aunque el éxito del procedimiento dependerá de la duración de la fibrilación auricular y del tamaño de la aurícula izquierda (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B).
- En los pacientes con fibrilación auricular e IC y/o función ventricular izquierda deprimida, el tratamiento antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal se limitará a la amiodarona (grado de recomendación I, nivel de evidencia C) y, si está disponible, a la dofetilida (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B)<sup>113</sup>.
- En pacientes asintomáticos, se considerará la administración de bloqueadores beta, glucósidos digitálicos o la combinación de ambos para controlar la frecuencia ventricular (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). En pacientes sintomáticos con disfunción sistólica, los glucósidos digitálicos son la primera elección (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C). En los pacientes con FEVI conservada, se considerará la administración de verapamilo (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C).
- Siempre se considerará la anticoagulación con warfarina en los casos de fibrilación auricular persistente, excepto cuando esté contraindicada (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).
- El manejo de la fibrilación auricular aguda no depende de si existe o no una IC previa. La estrategia de tratamiento depende de los síntomas y de la estabilidad hemodinámica (véase la referencia 106).

## DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA SINTOMÁTICA Y ANGINA O HIPERTENSIÓN CONCOMITANTE

Recomendaciones específicas adicionales al tratamiento general para la IC secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda.

**TABLA 20. Recomendaciones a tener en cuenta en los programas de atención médica y seguimiento (nivel de evidencia C)**

- Utilizar una estrategia multidisciplinaria
- Seguimiento con estrecha vigilancia, primer contacto a los 10 días del alta
- Planificación del alta
- Mayor accesibilidad a los servicios de salud
- Optimización del tratamiento médico con guías de actuación
- Atención precoz a signos y síntomas (telemonitorización)
- Régimen diurético flexible
- Incidir en la educación y orientación
- Paciente hospitalizado y paciente externo (en casa)
- Prestar atención a las estrategias conductuales
- Resolver problemas que dificulten el cumplimiento del tratamiento

En presencia de angina:

1. Optimice el tratamiento existente, por ejemplo, los bloqueadores beta.
2. Agregue nitratos de larga duración.
3. Si no hay mejoría, añada amlodipino o felodipino.
4. Considere la revascularización coronaria.

En presencia de hipertensión:

- Optimice la dosis de IECA, agentes bloqueadores beta y diuréticos<sup>40</sup>.
- Añada espironolactona o ARA-II, si no están incluidos ya en el tratamiento.
- Si no observa mejoría, pruebe los derivados de segunda generación de la dihidropiridina.

## CUIDADOS Y SEGUIMIENTO (\*)

Consultar la tabla 20.

- Un sistema organizado especializado en el cuidado de la IC mejora los síntomas y reduce los ingresos hospitalarios (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) y la mortalidad (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B) de los pacientes con IC<sup>71,114-118</sup>.
- Cabe esperar que el modelo óptimo dependa de las circunstancias y recursos locales y de si está diseñado para subgrupos específicos de pacientes (grado de severidad, edad, comorbilidad y disfunción sistólica ventricular izquierda) o para el grupo general de pacientes con IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia C)<sup>119-122</sup>.

(\*) En estas Guías, por primera vez se recomienda con grado de recomendación I y nivel de evidencia A, el control de los pacientes con IC crónica en unidades especializadas de IC para reducir hospitalizaciones. Esto es importante, porque puede ayudar a promover la creación de nuevas unidades de IC en nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16:741-51.
2. 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;18:736-53.
3. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.
4. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
5. Mosterd A, Hoes AW, De Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J*. 1999;20:447-55.
6. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350:829-33.
7. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001;22:623-6.
8. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J*. 1993;14:1158-62.
9. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail*. 1999;1:229-41.
10. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro Heart Failure Survey Programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
11. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *QJ Med*. 1993;86:17-23.
12. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*. 1991;12:315-21.
13. Task Force on Acute Heart Failure. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:384-416.
14. McMurray J, Swedberg K, Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
15. Wood P. Heart failure. En: Wood P, editor. *Diseases of the Heart and Circulation*. London: Eyre and Spottiswoode; 1950.
16. Braunwald E. Heart failure: an overview. En: Fishman AP, editor. *Heart Failure*. New York: McGraw-Hill; 1977.
17. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP, et al. The definition of heart failure. *Eur Heart J*. 1983;4:445-8.
18. Poole-Wilson PA. Chronic heart failure causes pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. En: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, et al, editors. *Diseases of the Heart*. London: Bailliere-Tindall; 1989. p. 48.
19. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108:977-82.
20. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, et al. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J*. 1986;55:439-45.
21. Puri S, Baker BL, Oakley CM, et al. Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure. *Br Heart J*. 1994;72:140-4.
22. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:968-74.
23. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;10:884-8.

24. Marantz PR, TJW-SSS, Budner N, Lense L, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77:607-12.
25. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J*. 1998;135:S204-S15.
26. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20:457-64.
27. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290:2174-81.
28. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:261-70.
29. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens*. 2000;18:1121-8.
30. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:371-7.
31. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997;96:509-16.
32. Krüger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2004;147:60-5.
33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-7.
34. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
35. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, et al. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from «diastolic heart failure» or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215-218.
36. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA, et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:644-55.
37. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-80.
38. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2:271-8.
39. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J*. 2004;147:218-23.
40. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
41. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349:1050-3.
42. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2001;22:37-45.
43. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
44. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
45. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-6.
46. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003;361:1843-8.
47. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
48. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
49. The acute infarction ramipril efficacy. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
50. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail*. 1996;2:133-9.
51. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J*. 1987;57:17-22.
52. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
53. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet*. 1997;349:375-380.
54. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
55. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
56. 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;353:2001-7.
57. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:378-84.
58. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
59. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
60. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659-67.

61. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
62. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
63. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
64. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
65. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
66. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1414-21.
67. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
68. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
69. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
70. Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:463-70.
71. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CHARM, BASEL, EUROPA and ESTEEM. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:697-704.
72. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21:614-32.
73. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Digoxin or carvedilol for the treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure? [abstract]. *Heart*. 2000;83:30.
74. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-57.
75. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-552.
76. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96:856-63.
77. Thackray S, Witte K, Clark AL, et al. Clinical trials update: OPTIMECHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail*. 2000;2:209-12.
78. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;360:196-202.
79. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 1996;17:674-81.
80. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
81. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004;148:157-64.
82. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002;360:1037-43.
83. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIOLipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:501-8.
84. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321:406-12.
85. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
86. Steinbeck G, Andresen D, Bach P, et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with betablocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*. 1992;327:987-92.
87. 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;350:1417-24.
88. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1998;19:1294-320.
89. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1995;333:77-82.
90. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
91. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIC STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:111-118.
92. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
93. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
94. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2003;289:730-40.
95. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1933-40.

96. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83.
97. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:2151-8.
98. Jauhar S, Slotwiner DJ. The economics of ICDs. *N Engl J Med.* 2004;351:2542-4.
99. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. A pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2166-72.
100. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2004;292:2874-9.
101. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R, et al. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. *Circulation.* 2004;109:1848-53.
102. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI, et al. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl.* 2001;25-40.
103. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-43.
104. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P, et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med.* 1987;83:43-8.
105. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage chronic heart failure with oedema refractory to high dose frusemide. *Heart.* 1996;75:349-51.
106. Fuster V, Ryde'n LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 2001;104:2118-50.
107. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol.* 1990;66:981-6.
108. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation.* 1985;72:853-64.
109. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-81.
110. The antiarrhythmic versus implantable defibrillators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337:1576-83.
111. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:1882-90.
112. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1374-450.
113. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:857-65.
114. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. *J Card Fail.* 1999;5:64-75.
115. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, et al. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ.* 2001;323:957-62.
116. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med.* 1998;158:1067-72.
117. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet.* 1999;354:1077-83.
118. Stromberg A. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J.* 2003;24:1014-23.
119. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. *N Engl J Med.* 1996;334:1441-7.
120. Jaarsma T, Halfens R, Huijjer Abu-Saad H, et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20:673-82.
121. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, et al. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:1254-60.
122. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:810-9.
123. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1797-804.
124. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1801-8.
125. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J.* 2002;143:45-55.
126. Yancy CW. Does race matter in heart failure? *Am Heart J.* 2003;146:203-6.
127. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:398-405.
128. Mancini DM, Eisen H, Kusssmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83:778-86.
129. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2001;22:37-45.
130. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:766-75.
131. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107:1764-69.

132. Cintron G, Johnson G, Francis G, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:VI17-VI23.
133. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1446-53.
134. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2220-4.
135. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:210-8.
136. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998;98:1510-6.
137. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2003;107:565-70.
138. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002;143:418-26.
139. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:VI5-VI16.
140. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*. 1990;82:1730-6.
141. St John SM, Lee D, Rouleau JL, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2577-82.
142. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2002;144:524-9.
143. Dries DL, Sweitzer NK, DraznerMH, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:421-8.
144. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, et al. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2003;24:863-70.
145. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993;270:1702-7.
146. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al. Reproducibility of the six minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol*. 1998;81:1497-500.
147. Gronda E, Mangiavacchi M, Frigerio M, et al. Determination of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:S83-S8.
148. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003;361:1077-83.
149. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95:2660-7.
150. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:681-9.
151. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*. 2001;103:967-72.
152. Leite JJ, Mansur AJ, De Freitas HF, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2175-81.
153. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1997;95:1222-30.
154. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:604-12.
155. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1780-6.
156. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-8.
157. Polak JF, Holman BL, Wynne J, et al. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:217-24.
158. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2004-9.
159. Petrie MC, McMurray JV. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:117-9.
160. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003;107:1991-7.
161. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
162. 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.
163. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100:2312-8.
164. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
165. Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R, et al. ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE-inhibitor therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neurohormonal effects. *Am Heart J*. 2001;141:800-7.
166. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.

167. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
168. Tonkon M. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE-inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract*. 2000;54:11-4.
169. Dunselman PH. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol*. 2001;77:131-8.
170. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
171. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.