

Falla cardíaca crónica etapa C

Juan Manuel Sénior¹, Luis Fernando Tenorio Tascón², Fernando David Molina Mercado³

Resumen

Introducción: los estadios de falla cardíaca de la ACCF/AHA enfatizan el desarrollo y progresión de la enfermedad mientras que la clasificación funcional NYHA se enfoca en la capacidad de ejercicio y el estado sintomático de la enfermedad. El estadio C señala los pacientes con enfermedad cardíaca estructural con síntomas actuales o previos de falla cardíaca.

Metodología: para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social.

Resultados: se establecen las recomendaciones de tratamiento para la falla cardíaca etapa C.

Conclusión: el tratamiento farmacológico actual ha logrado modificar en forma significativa el pronóstico de los pacientes en falla cardíaca disminuyendo la mortalidad y los reingresos por exacerbación de la falla y mejorando la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE

Guía; Insuficiencia Cardíaca; Terapia Combinada

SUMMARY

Chronic heart failure, C stage

Introduction: The stages of heart failure defined by the ACCF/AHA emphasize the development and progression of disease, while NYHA functional classification focuses on exercise capacity and symptomatic disease state. Stage C indicates patients with structural heart disease with current or prior symptoms of heart failure.

Methodology: We followed the steps defined in the Methodological Guide for the Preparation of Clinical Practice Guidelines and Economic Evaluation in the General System of Social

¹ Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia. Cardiólogo intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

² Cardiólogo ecocardiografista, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia. Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia.

³ Médico analista, coordinación científica, EPS SURA, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Sénior; mmbt@une.net.co

La Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años fue desarrollada por el grupo que aparece en la introducción de este suplemento. Este artículo fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo su título. La fuente principal del documento es la guía. Aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del manuscrito de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones.

Recibido: mayo 11 de 2016

Aceptado: julio 30 de 2016

Security of the Colombian Ministry of Health and Social Protection to develop the clinical practice guideline based on evidence (GPC).

Results: In this issue we present the recommendations to treat chronic heart failure C stage.

Conclusion: Current drug therapy has favorably modified prognosis of heart failure patients, decreasing mortality and hospital readmission for exacerbations and improving the quality of life.

KEY WORD

Combined Modality Therapy; Guideline; Heart Failure

INTRODUCCIÓN

Los estadios de la falla cardíaca de la ACCF/AHA enfatizan el desarrollo y progresión de la enfermedad, mientras que la clasificación funcional NYHA se enfoca en la capacidad de ejercicio y el estado sintomático de la enfermedad. Ambas clasificaciones proveen información útil y complementaria acerca de la presencia y gravedad de la falla cardíaca. El estadio C señala los pacientes con enfermedad cardíaca estructural con síntomas actuales o previos de falla cardíaca.

Los estadios son progresivos e irreversibles; una vez que un paciente avanza a un estadio mayor, sus síntomas pueden mejorar, pero ya no regresará a un estadio menor y su pronóstico empeorará. La intervención terapéutica busca reducir la morbilidad y la mortalidad de esta población.

METODOLOGÍA

Para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social (MSP)(1). La estrategia utilizada está organizada en 6 etapas: fase preparatoria, formulación de una GPC, desarrollo de una GPC y evaluación económica (EE), redacción y preparación y finalmente un proceso de difusión.

Fase preparatoria: 1. Se priorizó y seleccionó el foco de la guía por la entidad correspondiente, en este caso el MSP: falla cardíaca etapas B y C; de acuerdo con su importancia, se propuso incluir el tema de dispositivos, entre otros no contemplados inicialmente; 1. Se constituyó el grupo multidisciplinario desarrollador de la guía (GDG) con expertos metodológicos y temáticos, así como expertos externos de las universidades participantes y de sociedades/asociaciones; 3. Se identificaron y analizaron los conflictos de interés, los cuales se actualizaron cada año.

Formulación de la GPC: 4. Definición del alcance y los objetivos; 5. Formulación de preguntas: se revisaron las preguntas tipo PECOT generales (**P**oblación, **E**xposición, **C**omparación, **R**esultados (**O**utcomes) y **T**iempo) y se refinaron las específicas, se identificaron y graduaron los desenlaces; 6. Aprobación inicial de la GPC y primera socialización del alcance, los objetivos, las preguntas y los desenlaces; en esta fase se hizo la priorización de las preguntas de las EE.

Desarrollo de la GPC: 7. Búsqueda de GPC nacionales o internacionales disponibles de diferentes fuentes; 8. Evaluación de las GPC con el instrumento AGRE II; 9. Construcción del conjunto de la evidencia, que incluyó el desarrollo *de novo*; 10. Evaluación en conjunto de la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE; 11. Formulación de las recomendaciones.

Redacción y preparación de la GPC: 12. Definición de los indicadores; 13. Elementos para la implementación de la GPC: barreras y facilitadores; 14. Redacción de la GPC.

Validación de la GPC: 15. Socialización de la GPC, se hizo en formatos electrónico y presencial con la participación de todos los actores interesados en el foco de la guía, además de la consulta con las sociedades/asociaciones involucradas en el tema; 16. Finalmente, se hizo una evaluación por pares externos definidos por el MSP y se obtuvo la aprobación final.

Proceso de difusión: 17. Se hizo difusión de todos los pasos de la GPC en diversas formas: boletines, medios de difusión popular, página de internet, formatos digitales y se planea la publicación de aspectos conceptuales y temáticos en revistas especializadas; 18. Se hizo una propuesta de actualización al MPS.

RESULTADOS

Para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia en el capítulo de estadio C de la enfermedad se desarrollaron las siguientes preguntas:

Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, ¿la utilización de medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal comparada con no utilizarlos, mejora el estado funcional, la tasa de rehospitalización y disminuyen los síntomas congestivos a corto plazo (30 días)?

Fundamentación de la evidencia: la búsqueda sistemática identificó 575 artículos y la búsqueda manual, 12. Luego de retirar los duplicados y revisar el título y el resumen, se revisaron 13 artículos en texto completo de los cuales se seleccionó uno que respondía la pregunta.

Descripción de la evidencia restricción de líquidos: el estudio de Travers y colaboradores (2), un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria a restricción de líquidos 1L/día o libre ingesta de los mismos. No se encontraron diferencias significativas en la mejoría clínica ni en los desenlaces secundarios, pero sí se presentó una elevación de la creatinina en el grupo de restricción de líquidos en 29 % versus 12 % en el de control. El estudio de Reilly y colaboradores (3) evaluó el efecto de la educación sobre la restricción de líquidos en pacientes con falla cardíaca; los pacientes que se adhirieron a la restricción de líquidos experimentaron menos síntomas en frecuencia y de menor gravedad, pero más sed sin diferencias significativas en los signos congestivos.

Fundamentación de la evidencia para la restricción de sal y líquidos: los estudios evaluados son heterogéneos con distintos puntos de corte para definir la restricción de sal y líquidos y en diferentes escenarios: falla cardíaca descompensada y falla cardíaca crónica, evalúan desenlaces no críticos como la reducción de peso y otros importantes como la mejoría de los síntomas y la readmisión hospitalaria. Entre estos estudios se destacan: el de Paterna y colaboradores (4), el SMAC-HF(5), el SODIUM-HF(6), el de Lennie y colaboradores (7), el de Badin Aliti y colaboradores

(8), el de Philipson y colaboradores (9). En términos generales se evidencia que una reducción moderada de sodio y de la ingesta de líquidos mejora los signos y síntomas congestivos y el tiempo de hospitalizaciones así como el riesgo de ser hospitalizado nuevamente.

Discusión

Calidad de la evidencia: los estudios evaluados son heterogéneos con puntos de corte diferentes para definir la restricción de sal y líquidos y en distintos escenarios: falla cardíaca descompensada y falla cardíaca crónica, evalúan desenlaces no críticos como la reducción de peso y otros importantes como la mejoría de los síntomas y la readmisión hospitalaria. Con estos estudios es difícil establecer el punto de corte para definir lo que se considera restricción adecuada de sal y líquidos para pacientes con falla cardíaca. Se toma el punto de corte definido por Philipson y colaboradores (10) porque se obtuvo beneficio sin afectar la calidad de vida de los pacientes.

Efectos adversos: los efectos adversos están relacionados con las restricciones severas, dado que producen activación neurohormonal, aumentan la sensación de sed y pueden asociarse con depleción de volumen al administrarse en forma concomitante con dosis altas de diuréticos.

Balance entre beneficios y daños: tomando como punto de corte de la restricción una ingestión de líquidos de 1500 mL/día y una de sal menor de 5 g/día, se encontró beneficio en la mejoría de los síntomas sin aumentar la sed ni afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes.

Costo-efectividad: no hay estudios de costo-efectividad en este escenario.

Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, ¿el tratamiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral comparado con la evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a 6-12 meses?

Recomendación

Recomendación	Restricción de sal y líquidos
Fuerte a favor	Se recomienda la restricción de sal entre 3 y 5 g día y de líquidos de 1,5 L-2 L día en pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA III-IV para mejorar los signos y síntomas congestivos y disminuir las hospitalizaciones. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○
Recomendación	Restricción de sal y líquidos mínimos
Fuerte en contra	No se recomienda la restricción de sal a menos de 3 g día ni la de líquidos a menos de 1,2 L día, en pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA III-IV por el riesgo de disfunción renal, aumento de la sensación de sed y reducción de la calidad de vida. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○
 Puntos de buena práctica	<ul style="list-style-type: none">• No se recomiendan restricciones severas.• Preguntar diariamente al paciente por la presencia de sensación de sed y hacer ajustes de los líquidos de acuerdo con esta.

Introducción

La titulación de los medicamentos es uno de los objetivos en el tratamiento de la falla cardíaca; el incremento progresivo de la dosis de betabloqueadores e inhibidores del sistema renina angiotensina se basa en el estado clínico y por esta razón puede estar influenciado por variables subjetivas. A pesar de la recomendación clara de alcanzar las dosis recomendadas, muchos pacientes no lo logran por diversas razones. Surge la necesidad de implementar variables objetivas para guiar la terapia y ayudar a la obtención de metas; la terapia guiada por la medición de los niveles de péptidos natriuréticos es una alternativa planteada para lograr este objetivo.

Resultados

Fundamentación de la evidencia: la búsqueda sistemática recuperó 13 metaanálisis y ensayos clínicos, se excluyeron 7 estudios y se revisó el texto completo de 6 metaanálisis de los cuales se seleccionó el de Savarese (11).

Descripción de la evidencia: el metaanálisis de Savarese (11) incluye 12 ensayos clínicos reportados en la literatura evaluando la utilidad de la estrategia de tratamiento guiada por los péptidos natriuréticos, 5 de ellos han utilizado el BNP y 7 el NT proBNP. Se debe resaltar que la mayoría de ellos han tomado diferentes

tipos de corte como valor objetivo de los péptidos y a su vez la comparación del seguimiento clínico ha sido diferente entre los estudios (12-23).

El estudio concluye que existe disminución significativa de la mortalidad con el uso de la terapia guiada por los péptidos (OR: 0,7; IC95 %: 0,5-0,9) y que las hospitalizaciones relacionadas con falla cardíaca disminuyeron de forma significativa con el uso de dicha terapia (OR: 0,55; IC95 %: 0,39-0,76); sin embargo, los estudios presentan alta heterogeneidad e imprecisión en los resultados. Al analizar de forma separada los estudios que evalúan el uso de BNP y NT proBNP se observa que el efecto benéfico solo está presente en los que utilizaron NT proBNP sin que se evidencie en los que evalúan BNP. El uso de estos péptidos no afecta el riesgo de hospitalizaciones por cualquier causa ni la mortalidad en personas mayores de 75 años.

Discusión

Calidad de la evidencia: para evaluar la calidad de la evidencia por el método GRADE se utilizó el metaanálisis de Savarese (11). Esta revisión sistemática se basa solo en ensayos clínicos con asignación aleatoria, de buena calidad metodológica y no se encontró sesgo de publicación. La calidad en general se consideró moderada a baja según el desenlace por heterogeneidad alta e imprecisión en los resultados. La

evidencia es consistente para NT proBNP, no así para BNP. Hay diferencias claras entre los estudios sobre las metas por lograr y las estrategias de tratamiento utilizadas. Este último aspecto es importante, puesto que la reducción en los desenlaces críticos o importantes está relacionada con las dosis objetivo de las estrategias terapéuticas utilizadas en los diferentes ensayos clínicos.

Efectos adversos: los estudios mencionados no reportaron efectos secundarios importantes con la terapia guiada por BNP, no se presentaron cambios significativos en la función renal e incluso algunos estudios como STARBRITE (24) hallaron disminución en los valores del BUN en el grupo asignado a la terapia guiada por péptidos.

Balance entre beneficios y daños: el estudio STARBRITE (24) demostró que el grupo asignado a la terapia guiada por péptidos presentó valores menores de nitrógeno ureico (BUN) y alcanzó mayores dosis de I-ECA y ARA II lo cual se relaciona con beneficios clínicos dado que el incremento del BUN es un marcador de mal pronóstico en pacientes con falla cardíaca. En general, el beneficio de la terapia guiada por péptidos supera los riesgos.

Costo-efectividad: el estudio TIME CHF (25) hizo un análisis de costo-efectividad de la estrategia de tratamiento guiada por péptidos y concluyó que tiene alta probabilidad de ser costo-efectivo, principalmente en pacientes menores de 60 años, con menos de dos comorbilidades y con fracción de eyección reducida.

Recomendación

Recomendación	Dosis objetivo de la terapia farmacológica
Fuerte a favor	Se recomienda lograr las dosis objetivo de la terapia farmacológica, independientemente del nivel de péptidos natriuréticos.
	Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	Péptidos natriuréticos
Débil a favor	Se sugiere utilizar como estrategias en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, para favorecer que se logren las dosis objetivo de la terapia farmacológica, la terapia guiada por BNP o NT pro BNP.
	Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Betabloqueadores en falla cardíaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, ¿la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparada con placebo o entre ellos disminuye la tasa de hospitalización, la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 12-24 meses de tratamiento?

Introducción

La estimulación adrenérgica crónica produce daño miocárdico por varios mecanismos como

remodelación estructural del ventrículo izquierdo, pérdida de células miocárdicas y cambios en la expresión de genes. Además, su efecto se relaciona con la aparición de arritmias ventriculares y supraventriculares y con disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Por esta razón, el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos ha sido una de las piedras angulares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (26).

Resultados

Fundamentación de la evidencia: la búsqueda sistemática recuperó 74 referencias; al analizar el título y el resumen se excluyeron 71, se analizaron 3 metaanálisis y se seleccionó el de Chatterjee y colaboradores publicado en 2013 (27).

Descripción de la evidencia: el estudio de Chatterjee y colaboradores (27) concluyó que el uso de betabloqueadores disminuye la mortalidad total (OR: 0,71; IC95 %: 0,64-0,80), la muerte cardiovascular (OR: 0,76; IC95 %: 0,70-0,84), la muerte súbita cardíaca (OR: 0,73; IC95 %: 0,61-0,88), con una mejoría en la fracción de eyección (4,2 %; IC95 %: 3,1 % - 4,9 %). La evidencia es consistente con otros metaanálisis publicados al respecto (28,29). Se debe tener en cuenta que solo los estudios primarios con carvedilol, metoprolol succinato y bisoprolol mostraron beneficio en la mortalidad, y el nebivolol en el desenlace compuesto de muerte y admisión hospitalaria.

Discusión

Calidad de la evidencia: para valorar la calidad de la evidencia por el método GRADE se utilizó el

metaanálisis en red de Chatterjee (27). Se incluyeron estudios clínicos con asignación aleatoria con bajo potencial de sesgos. La evidencia se considera alta para la comparación contra placebo y moderada o baja para las comparaciones entre ellos por existir evidencia indirecta y en algunas comparaciones, imprecisión.

Efectos adversos: en general el tratamiento es bien tolerado, con suspensión del tratamiento menor que la del placebo (OR: 0,88; IC95 %: 0,78-0,98) (27); los pacientes que inician el tratamiento pueden presentar tendencia al empeoramiento de los síntomas durante los primeros 120 días como lo mostró el estudio RESOLVD (30); sin embargo, este efecto es transitorio, no amerita suspender el tratamiento y puede mejorar al aumentar la dosis del diurético (tabla1).

Tabla 1. Dosis inicial, titulación y dosis objetivo de betabloqueadores

Nombre	Dosis inicial	Titulación	Dosis recomendada	Observación
Betabloqueadores				Aumento de la disnea al iniciarlo
Metoprolol succinato	12,5-25 mg qd	50-100 mg qd	200 mg qd	
Carvedilol	3,125-6,25 mg qd	12,5 mg bid	25-50 bid	
Bisoprolol	1,25 mg qd	2,5-5 mg qd	10 mg qd	
Nebivolol	1,25 mg qd	2,5-5 mg qd	10 mg qd	

Balance entre beneficios y daños: los betabloqueadores tienen efecto benéfico en la disminución de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca, con un adecuado perfil de tolerabilidad y baja tasa de efectos adversos por lo que el beneficio de la terapia supera los riesgos.

Costo-efectividad: existen varios estudios en la literatura que soportan la relación costo-efectividad del tratamiento con betabloqueadores por la reducción de las hospitalizaciones y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (31,32).

Recomendación

Recomendación	Betabloqueadores versus placebo
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de betabloqueadores en los pacientes con falla cardíaca estadio C o D para disminuir la mortalidad y las hospitalizaciones, y evitar el deterioro funcional. Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕



Puntos de buena práctica

El efecto de estos medicamentos no es de grupo, por lo que se debe utilizar alguno de los betabloqueadores recomendados.

Betabloqueadores entre ellos

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, ¿la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparados entre ellos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 12-24 meses de tratamiento?

Introducción

El uso de betabloqueadores se recomienda a partir del estadio B en todos los pacientes con falla cardíaca con disfunción sistólica siempre y cuando no existan contraindicaciones (27). Hay cuatro betabloqueadores que han demostrado ser de utilidad en el tratamiento de la falla cardíaca: carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol y nebivolol. Las guías internacionales no recomiendan uno sobre los otros, pero es necesario establecer si existe alguna ventaja en la administración de uno de ellos.

Resultados

Fundamentación de la evidencia: la búsqueda sistemática recuperó 69 estudios de los cuales se excluyeron 67 y se analizaron 2 metaanálisis: el de Chatterjee S y colaboradores, en red, (27) y el de DiNicolantonio y colaboradores (33), en el cual se comparó el uso de carvedilol versus metoprolol, bisoprolol, nebivolol y atenolol en pacientes postinfarto agudo de miocardio o con disfunción sistólica.

Descripción de la evidencia: en la comparación indirecta de metoprolol succinato, carvedilol, nebivolol y bisoprolol, atenolol y bucindolol llevada a cabo en

el metaanálisis en red de Chatterjee S y colaboradores (27), no encontraron entre ellos diferencias en la mortalidad. El estudio de DiNicolantonio y colaboradores (33) sí evidenció disminución de la mortalidad con el uso de carvedilol al compararlo con otros betabloqueadores, pero cabe aclarar que dicho efecto se debe en gran medida a los datos aportados por el estudio COMET(34) que comparó carvedilol versus metoprolol tartrato que no tiene los mismos beneficios que el metoprolol succinato.

Discusión

Calidad de la evidencia: para valorar la calidad de la evidencia por el método GRADE se utilizó el metaanálisis en red de Chatterjee (27). Se incluyeron estudios clínicos con asignación aleatoria, con bajo potencial de sesgos. La evidencia se considera alta para la comparación contra placebo y moderada o baja para las comparaciones entre ellos, por existir evidencia indirecta y en algunas comparaciones, imprecisión.

Efectos adversos: la tolerabilidad del tratamiento con los diferentes betabloqueadores ha sido reportada como similar en los estudios mencionados; sin embargo, Dungen y colaboradores (35) encontraron mayor bradicardia en el grupo asignado a bisoprolol y mayor disminución en el VEF1 en la espirometría en el grupo que recibió carvedilol.

Balance entre beneficios y daños: la terapia con betabloqueadores tiene beneficios indudables en la mortalidad y los desenlaces cardiovasculares relevantes con baja incidencia de efectos adversos por lo cual el beneficio supera los riesgos de la intervención.

Costo efectividad: los análisis del uso de carvedilol, metoprolol y bisoprolol muestran que el tratamiento con estos medicamentos es costo-efectivo debido a su impacto en la mortalidad a un costo razonable (36,37).

Recomendación

Recomendación	Betabloqueadores entre ellos
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de alguno de los siguientes betabloqueadores: carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol o nebivolol en pacientes con falla cardíaca y FE de 40 % o menos, en las dosis e intervalos recomendados.
	Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, ¿la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina comparada con placebo o con bloqueadores del receptor de angiotensina II o combinados con este último disminuye la mortalidad, la tasa de reinfarcto y de hospitalizaciones y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 12 y 24 meses?

Introducción

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que estimula la secreción de aldosterona, que a su vez causa retención de sodio y agua (38). La angiotensina II y la aldosterona tienen otros efectos perjudiciales en el sistema cardiovascular como la activación simpática, la disminución en la producción de óxido nítrico y el aumento en la formación de colágeno que generan remodelación miocárdica, deterioro en la función contráctil y progresión de la falla cardíaca (39,40). Por esta razón, el desarrollo de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II) se han convertido en uno de los blancos terapéuticos fundamentales en el tratamiento de la falla cardíaca.

Resultados

Fundamentación de la evidencia: la búsqueda sistemática recuperó 41 estudios de los cuales se excluyeron 39 y se analizaron 2 metaanálisis; de estos, se seleccionó el de Heran y colaboradores publicado en 2012 (41).

Descripción de la evidencia

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina versus placebo

Los estudios que han incluido un seguimiento a largo plazo para evaluar el beneficio en la mortalidad

y las hospitalizaciones por falla cardíaca son: SAVE (42), AIRE (43), TRACE (44), SOLVD *treatment* (45) y SOLVD *prevention* (46). El metaanálisis de Flather y colaboradores (39) incluyó los estudios mencionados previamente, con un total de 12.763 pacientes y evaluó la mortalidad luego de un seguimiento promedio de 35 meses; se encontró disminución significativa de la mortalidad por todas las causas (OR: 0,8; IC95 %: 0,74-0,87; $p < 0,003$), en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR: 0,67; IC95 %: 0,61-0,74; $p < 0,0001$) y en el compuesto de estos dos eventos (OR: 0,72; IC95 %: 0,67-0,78; $p < 0,0001$). El beneficio de la terapia se observó en forma temprana, persistió a lo largo del tiempo y fue independiente del sexo, la edad, el uso previo de diuréticos, betabloqueadores y aspirina. Sin embargo, los pacientes con menor fracción de eyección fueron los que presentaron mayor beneficio.

Bloqueadores del receptor de angiotensina II versus placebo

Los estudios que han evaluado el efecto de los bloqueadores del receptor de angiotensina son: el Val-HeFT (47), el CHARM ALTERNATIVE (48), el de Crozier y colaboradores (49), el de Mazayev y colaboradores (50), el STRETCH (51), el ARCH-J (52) el de Mitrovic y colaboradores (53) y el SPICE (54).

El metaanálisis de Heran y colaboradores (41) incluyó los estudios mencionados (22 estudios), en 17.900 pacientes y concluyó que existe tendencia no significativa a disminuir la mortalidad total (RR: 0,87; IC95 %: 0,76-1,00) a favor de los ARA II, sin diferencias en la mortalidad cardiovascular (RR: 0,88; IC95 %: 0,75-1,03); sin embargo, se demostró disminución en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR: 0,71; IC95 %: 0,61-0,82).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina versus antagonistas del receptor de la angiotensina II

El metaanálisis de Heran y colaboradores (41) que incluyó los estudios ELITE (55), RESOLVD (56), HEAVEN (57), REPLACE (58), Dickstein y colaboradores (59) y Lang y colaboradores (60) concluyó que no existen diferencias en la mortalidad total (HR: 1,05; IC95 %: 0,91-1,22), la mortalidad cardiovascular (HR: 1,08; IC95 %: 0,91-1,28), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR: 1,00; IC95 %: 0,92-1,08).

Uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina + antagonistas del receptor de la angiotensina II

El metaanálisis de Heran y colaboradores (41) concluyó que la administración de ARA II más I-ECA no demostró diferencias en la mortalidad total (HR: 0,98; IC95 %: 0,90-1,06), la mortalidad cardiovascular (HR: 0,93; IC95 %: 0,84-1,03) ni las hospitalizaciones totales (HR: 0,99; IC95 %: 0,94-1,05); no obstante, se observó disminución significativa en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR: 0,81; IC95 %: 0,74-0,89).

Discusión

Calidad de la evidencia: para valorar la calidad de la evidencia por el método GRADE se utilizó para los I-ECA contra placebo el metaanálisis de Flather (39). La evidencia se considera de calidad moderada, dado lo antiguo de los estudios hay deficiencias en la terapia concomitante, se utilizan diferentes medicamentos y dosis y hay imprecisión por intervalos de confianza amplios. Para los bloqueadores del receptor de angiotensina contra placebo, contra I-ECA o adicionados a los I-ECA se utilizó el metaanálisis de la Colaboración Cochrane de Heran (41); se incluyen ensayos clínicos con asignación aleatoria con bajo potencial de sesgos y la evidencia se valoró como alta.

Efectos adversos: los I-ECA pueden ocasionar empeoramiento de la función renal, pero este usualmente es leve y solamente se ha reportado deterioro grave que requiera suspensión del tratamiento en 0,7 % de los casos, la hipotensión se presenta en 1,7 % de los pacientes, especialmente cuando se encuentran hipovolémicos por el uso de diuréticos; por esta razón se recomienda iniciar siempre con la menor dosis tolerada. La hipercaliemia definida como aumento de los valores de potasio por encima de 5,5 meq/L ocurre en 3,3 % de los casos aunque su incidencia puede ser mayor en pacientes con falla renal o diabetes, en ancianos y cuando se usan inhibidores de la aldosterona. La tos seca es el efecto adverso más frecuentemente

asociado con el uso de los I-ECA, puede ocurrir hasta en 20 % de los pacientes y es una de las causas de intolerancia al tratamiento. El edema angioneurótico es una de las complicaciones más temidas del uso de esta terapia, pero es infrecuente: 0,3 % de los casos (61,62). Por su parte, los ARA II son mejor tolerados, la tos como efecto adverso se ha reportado en 3,2 % de los pacientes y el angioedema en 0,1 % de los casos. Sin embargo, la hipotensión (2,5 %) y la hipercaliemia (5,2 %) son más frecuentes que con el uso de los I-ECA (62,63). La combinación de estos dos grupos terapéuticos aumenta la frecuencia de eventos adversos, la literatura reporta una incidencia de hipotensión del 4,8 %, falla renal en 1,1 % de los casos e hipercaliemia en 5,7 %.

Balance entre beneficios y daños: los estudios han mostrado un beneficio importante en la mortalidad, la clase funcional y la progresión a insuficiencia cardíaca con el uso de los I-ECA y los ARA II; las comparaciones directas de estos dos grupos farmacológicos no han mostrado que uno sea superior al otro, a pesar de que los ARA II son mejor tolerados por tener menor incidencia de tos y angioedema. La frecuencia de eventos adversos es baja por lo cual el beneficio supera los daños para el uso de estos dos grupos farmacológicos de forma individual. El uso combinado de ARA II más I-ECA no ha mostrado ser más eficaz que su empleo en monoterapia, pero sí incrementa la tasa de eventos adversos, especialmente la hipercaliemia, por lo que se reserva para un subgrupo específico de pacientes tratados en centros especializados (tablas 2 y 3).

Costo efectividad: varios análisis económicos demuestran que el tratamiento con I-ECA o ARA II es costo-efectivo por su impacto en la reducción de eventos.

A continuación se describen los I-ECA y ARA II utilizados en el tratamiento de la falla cardíaca:

Tabla 2. Dosis inicial, titulación y dosis objetivo de los I-ECA

Nombre	Dosis inicial	Titulación	Dosis recomendada	Observación
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina				Vigilar hipotensión, función renal y electrólitos
Captopril	6,25-12,5 mg tid	25 mg tid	50 mg tid	
Enalapril	2,5-5 mg bid	10 mg bid	10-20 mg bid	
Lisinopril	2,5-5 mg qd	10 mg qd	20-35 mg qd	
Trandolapril	0,5-1 mg qd	2 mg qd	4 mg qd	
Fosinopril	5-10 mg qd	20-40 mg qd	80 mg qd	
Quinapril	5 mg qd	10 mg qd	20 mg qd	
Ramipril	1,25-2,5 mg qd	2,5 mg bid	5 mg bid	

Tabla 3. Dosis inicial, titulación y dosis objetivo de los ARA II

Nombre	Dosis inicial	Titulación	Dosis recomendada	Observación
Bloqueadores de los receptores de angiotensina II				Menor incidencia de tos
Candesartán	4-8 mg qd	8-16 mg qd	32 mg qd	
Valsartán	40 mg bid	80 mg bid	160 mg bid	
Losartán	12,5-25 mg qd	50 mg qd	150 mg qd	

Recomendación

Recomendación	I-ECA en pacientes con falla cardíaca etapas C y D
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con falla cardíaca C y D con fracción de eyección menor de 35 %. En los pacientes que no toleran el inhibidor de enzima convertidora se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina. Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	Combinación de I-ECA/ARA II en pacientes con intolerancia a antialdosterónicos
Débil a favor	Se sugiere el uso simultáneo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes que continúan sintomáticos y no toleran los antialdosterónicos. Esta terapia debe ser hecha por grupos especializados en el manejo de la falla cardíaca. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○
 Puntos de buena práctica	<ul style="list-style-type: none"> • La combinación de estos medicamentos se debe considerar solo por grupos especializados en el tratamiento de la falla cardíaca. • Monitorizar la función renal y los electrólitos antes del inicio y en el seguimiento.

Diuréticos de asa en falla cardíaca crónica

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, ¿la administración de diuréticos de asa comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 12 a 24 meses?

Introducción

Los diuréticos son una alternativa terapéutica ampliamente utilizada por su efecto en la mejoría de los síntomas de congestión, pero existe incertidumbre respecto a su beneficio en desenlaces clínicamente relevantes como la mortalidad y sobre su efecto en desenlaces de seguridad como el desarrollo de insuficiencia renal aguda (64,65).

Resultados

Fundamentación de la evidencia: la búsqueda sistemática recuperó 694 publicaciones, luego de revisar los artículos identificados se seleccionó el metaanálisis de Faris y colaboradores publicado en 2002 (66).

Descripción de la evidencia: el metaanálisis de Faris y colaboradores (66) incluyó los estudios de Burr (67), Myers (68) y Sherman (69) en los cuales se reportó el desenlace de mortalidad y encontró disminución significativa de esta (OR: 0,25; IC95 %: 0,07-0,84; $p = 0,03$). Para el desenlace de empeoramiento de la falla cardíaca este metaanálisis analizó los estudios de Burr (67), Myers (68), Jonge (70) y Walma (71)

y encontró beneficio con el tratamiento diurético (OR: 0,31; IC95 %: 0,15-0,62; $p = 0,001$). Respecto a la mejoría en la tasa de hospitalizaciones y la calidad de vida no se encontraron comparaciones con placebo que permitan sacar conclusiones sobre la eficacia de la terapia diurética.

Discusión

Calidad de la evidencia: en los estudios incluidos hay sesgos por no ser clara la asignación de los pacientes a los grupos, ni el enmascaramiento; el seguimiento es muy corto para poder evaluar los desenlaces críticos. Hay imprecisión por tamaño de muestra reducido y evidencia indirecta, puesto que se utilizan diuréticos diferentes a la furosemida, incluso diuréticos que no son de asa. La calidad de la evidencia se consideró muy baja.

Efectos adversos: los principales efectos adversos de la terapia diurética son las alteraciones hidroelectrolíticas y la depleción de volumen que puede ocasionar hipotensión y elevación de los azoados; además, pueden causar brote cutáneo y disminución de la agudeza auditiva como reacción idiosincrática o luego del uso de dosis muy altas.

Balance entre beneficios y daños: los beneficios en cuanto a los síntomas y la mortalidad superan los efectos adversos que son infrecuentes, por lo que el beneficio de la terapia con diuréticos en insuficiencia cardíaca supera los riesgos.

Costo-efectividad: no existen estudios de costo-efectividad respecto al uso de diuréticos.

Recomendación

Recomendación	Diuréticos de asa en pacientes con falla cardíaca crónica
Débil a favor	Se sugiere el uso de diuréticos de asa en pacientes con síndrome de falla cardíaca con síntomas congestivos para evitar el empeoramiento de la falla cardíaca, mejorar los síntomas congestivos y posiblemente reducir la mortalidad.
Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○	

Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección reducida, ¿la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 12 a 24 meses?

Introducción

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide que tiene muchos efectos perjudiciales en el sistema cardiovascular: favorece el remodelamiento ventricular, la fibrosis miocárdica, la hipertrofia ventricular, la inflamación vascular, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, y genera arritmias y necrosis miocárdica.

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECA) disminuye su producción en primera instancia, pero en las terapias crónicas resulta inefectivo y favorece el aumento de los receptores de aldosterona. Los bloqueadores de receptores de aldosterona han demostrado su beneficio al competir con la aldosterona en su receptor mostrando un impacto positivo en la morbimortalidad por falla cardíaca.

Resultados

Fundamentación de la evidencia: luego de la búsqueda sistemática se seleccionaron 2 referencias como la evidencia de mejor calidad para responder la pregunta: la revisión sistemática llevada a cabo por Ezekowitz y colaboradores (72) que incluía 19 ensayos clínicos con los dos estudios más importantes [RALES (73) y EPHEsus(74)] y el ensayo clínico de Zannad y colaboradores (EMPHASIS) (75).

Descripción de la evidencia: la combinación por metaanálisis de los estudios encontró una reducción del 20 % en la mortalidad por cualquier causa (RR: 0,80; IC95 %: 0,75-0,86; I²: 0 %) y del 10 % en el riesgo de hospitalización por cualquier causa (RR: 0,90; IC95 %: 0,85-0,95; I²: 6 %).

Discusión

Calidad de la evidencia: al aplicar el instrumento AMSTAR para la evaluación de la revisión sistemática de Ezekowitz y colaboradores (72) se encuentra como debilidad en parte de la búsqueda sistemática la limitación de no haber explorado los estudios de forma independiente de su estado de publicación y su idioma, lo que pudo generar una sobreestimación del tamaño del efecto; sin embargo, dicha revisión (72) incluyó más estudios que las otras revisiones sistemáticas disponibles, lo que permite suponer que este riesgo es bajo. Los otros determinantes de calidad se cumplieron de forma satisfactoria, por lo que consideramos que esta es una revisión con bajo riesgo de sesgos. Por otra parte, al aplicar al estudio EMPHASIS los criterios de calidad metodológica de la colaboración Cochrane para la evaluación de los ensayos clínicos controlados, se encuentra bajo riesgo de sesgos en los seis componentes de la evaluación.

En forma general, podemos concluir que los estudios incluidos para el análisis de la pregunta clínica tienen un bajo riesgo de sesgos. Al aplicar los criterios del grupo de trabajo GRADE para evaluar el cuerpo total de la evidencia se encuentran calidad de evidencia alta para los desenlaces de mortalidad y hospitalización y para el efecto adverso de hipercaliemia, y una calidad de evidencia muy baja para los efectos adversos de insuficiencia renal y ginecomastia, en los que se encontró especialmente muy alto riesgo de inconsistencia e imprecisión.

Efectos adversos: el mayor riesgo de estos fármacos es la hipercaliemia debido a la inhibición de la excreción de potasio. Estudios poblacionales iniciales después del estudio RALES (73) la evidenciaron entre 24 % y 36 % debido a inadecuada selección de los pacientes con el consecuente impacto en la mortalidad (potasio ≥ 5 mEq/L puede aumentar la mortalidad entre 2 y 10 veces). Los estudios controlados posteriores han mostrado porcentajes que oscilan entre 2 % y 5 %, aunque el EMPHASIS (75) mostró frecuencias superiores.

Estos medicamentos se deben utilizar en pacientes con adecuada función renal y nivel de potasio normal, con posterior monitorización rigurosa, todo el tiempo que se utilicen, de los niveles de electrolitos y de la función renal para obtener el beneficio esperado. Los estudios tomaron pacientes con creatinina

< 2,5 mg/dL en hombres y < 2 mg/dL en mujeres o depuración de creatinina > 30 mL/min/1,73 m²; sin embargo, debe considerarse que el riesgo aumenta progresivamente con creatinina >1,6 mg/dL. Las complicaciones son similares con la espironolactona y la eplerenona, pero los efectos secundarios son menores con la última debido a su clara mayor afinidad por los receptores. Ginecomastia y mastodinia se presentaron en 10 % en el estudio RALES (73), pero en los estudios EPHESUS (74) y EMPHASIS (75) el compromiso fue < 1 %. En caso de presentar este tipo de efecto está indicado el cambio de espironolactona por eplerenona.

En la combinación realizada para la pregunta se encontró aumento del 96 % en el riesgo de hipercaliemia (RR: 1,96; IC95 %: 1,47-2,61) y tendencia a mayor deterioro de la función renal (RR: 2,12; IC95 %: 0,79-5,67; I²: 77 %) y ginecomastia (RR: 2,24; IC95 %: 0,83-6,03; I²: 72 %), aunque estos últimos no fueron estadísticamente significativos.

Balance entre beneficios y daños: La reducción del riesgo de mortalidad y hospitalización es significativa

y superior al riesgo de las complicaciones nombradas; por tanto, se recomienda su uso a pesar de los potenciales efectos adversos. Se debe prestar especial atención a los pacientes con deterioro significativo de la función renal y a aquellos polimedificados. Los efectos adversos son más frecuentes con la espironolactona que con la eplerenona, lo que hace que este último medicamento sea el de elección en pacientes en quienes se haya demostrado o se prevea intolerancia al uso de espironolactona o la aparición de efectos adversos graves. Se considera una terapia fácil de implementar y que es bien aceptada por las partes interesadas (tablas 4 y 5).

Costo-efectividad: la espironolactona es un medicamento económico y ampliamente disponible, la eplerenona es más reciente tiene menos efectos colaterales y un costo mayor. Un análisis de costo efectividad hecho por Lee y colaboradores (76) muestra que el tratamiento con eplerenona es dominante y probablemente costo-efectivo comparado con la espironolactona, no se cuenta con análisis de costo-efectividad en nuestro medio.

Tabla 4. Dosis inicial, titulación y dosis objetivo de medicamentos antialdosterónicos

Nombre	Dosis inicial	Titulación	Dosis recomendada	Observación
Antialdosterónicos				Vigilar la función renal y los electrólitos; ajustar la dosis por depuración
Espironolactona	12,5-25 mg qd	NA	25-50 mg qd	
Eplerenona	25 mg qd	NA	50 mg qd	

NA: No aplica

Tabla 5. Dosis de medicamentos antialdosterónicos de acuerdo con la función renal

	Eplerenona		Espironolactona	
TFGe (mL/min/1,73 m²)	≥ 50	30 a 49	≥ 50	30 a 49
Dosis inicial (Solo si el K ≤ 5 mEq/L)	25 mg una vez al día	25 mg una vez día por medio	12,5 a 25 mg una vez al día	12,5 mg al día o día por medio
Dosis de mantenimiento (después de 4 semanas para K ≤ 5 mEq/L)*	50 mg una vez al día	25 mg una vez al día	25 mg una o dos veces al día	12,5 a 25 mg una vez al día

- Después de la dosis inicial, si hay deterioro de la falla renal o elevación del K a ≤ 6 mEq/L suspender hasta alcanzar K < 5 mEq/L. Considerar recomenzar una dosis baja después de confirmar la resolución de la hipercaliemia o la falla renal por al menos 72 horas
- TFGe es tasa de filtración glomerular estimada; K potasio

Tomado de: Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. Elsevier Ltd; 2013 Oct 15; 62(16):e147-239.

Recomendación

Recomendación	Antialdosterónicos. Espironolactona o eplerenona
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de medicamentos antialdosterónicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE $< 40\%$ para disminuir la mortalidad global y la incidencia de hospitalización debida a cualquier causa, en pacientes con tasa de filtración glomerular > 30 mL/min/1,73 m ² y potasio < 5 mEq/L. Los pacientes con falla cardíaca NYHA II deben tener historia previa de hospitalización por causa cardiovascular o niveles elevados de BNP.
Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○	
 <p>Puntos de buena práctica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar al inicio y en el seguimiento los niveles de potasio, la función renal y las dosis de los diuréticos para minimizar el riesgo de hipercaliemia y falla renal. • En los pacientes con efectos colaterales por espironolactona, por ejemplo ginecomastia o mastodinia, debe considerarse el uso de eplerenona.

Betametildigoxina o digoxina

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, ¿la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 12 a 24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?

Introducción

La digoxina hace parte del tratamiento de la falla cardíaca desde hace décadas debido a su capacidad inotrópica positiva; en épocas más recientes ha aparecido además evidencia de su papel neuromodulador inhibiendo el sistema simpático, modulando en forma indirecta el eje renina-angiotensina-aldosterona y produciendo un efecto agonista vagal. Sin embargo, la evidencia que sustenta su eficacia no es sólida, los ensayos clínicos no han demostrado beneficio en cuanto a la mortalidad, aunque sí

favorecen la disminución en el número de hospitalizaciones.

Resultados

Fundamentación de la evidencia: la búsqueda recuperó 400 artículos, se revisaron tres revisiones sistemáticas en texto completo y se seleccionó la de Hood y colaboradores (77) dado que contenía información más reciente y tenía mejor evidencia para responder la pregunta.

Descripción de la evidencia: la revisión de Hood y colaboradores (77) incluyó 13 ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria de pacientes con falla cardíaca y en ritmo sinusal; entre dichos estudios se destacan el DIG (78), el PROVED (79) y el RADIANCE (80).

El metaanálisis de estos estudios determinó que no existía un efecto sobre la mortalidad (OR: 0,98; IC95 %: 0,89-1,09; I²: 0 %); sí se encontró una reducción del riesgo de hospitalización (OR: 0,68; IC95 %: 0,61-0,75; I²: 29 %) y menor grado de deterioro del estado clínico (OR: 0,31; IC95 %: 0,21-0,43).

Discusión

En síntesis, la información disponible sugiere que el uso de digoxina no altera la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; por otra parte, se ha encontrado un efecto significativo para disminuir el riesgo de hospitalización y la mejoría en el estado clínico del paciente.

Calidad de la evidencia: al aplicar el instrumento AMSTAR para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas se encuentra que el estudio de Hood y colaboradores (77) presenta debilidad al no evaluar por métodos estadísticos o gráficos el riesgo de sesgos de publicación; no obstante, un análisis de la metodología de la revisión muestra una búsqueda amplia y exhaustiva que es un prerrequisito para superar este sesgo. Por otra parte, no se documentó si la selección y extracción de los resultados de las investigaciones la hicieron evaluadores independientes. El resto de los componentes de la evaluación se hizo de forma satisfactoria por lo que en nuestro concepto el estudio presenta, de forma global, un bajo riesgo de sesgo e incertidumbre respecto a sus resultados.

Al evaluar el cuerpo de la evidencia según las recomendaciones del grupo de trabajo de GRADE, se encuentra que los desenlaces de mortalidad y hospitalización presentan una calidad alta de la evidencia.

Efectos adversos: los principales efectos adversos ocurren especialmente cuando la digoxina se administra en dosis altas con niveles séricos elevados (generalmente > 2 ng/mL), especialmente en ancianos. Los eventos adversos más frecuentes son: arritmias cardíacas (ejemplos: ectopias, ritmos de reentrada y bloqueo atrioventricular), síntomas gastrointestinales (ejemplos: anorexia, náuseas y vómito) y efectos neurológicos (alteraciones visuales, desorientación

y confusión). Sin embargo, también se puede encontrar toxicidad con niveles séricos bajos, especialmente en presencia de hipocaliemia, hipomagnesemia o hipotiroidismo. La ingesta de algunos antibióticos, antimicóticos y antiarrítmicos puede incrementar los niveles séricos y obliga a considerar la disminución de las dosis. De la misma forma, en pacientes con baja masa corporal y disfunción renal deben tomarse iguales precauciones.

Balance entre beneficios y daños: los estudios controlados han demostrado disminución del número de hospitalizaciones y mejoría del estado clínico del paciente, pero no reducción de la mortalidad. La calidad de la evidencia es alta. Sin embargo, en subgrupos de alto riesgo (clase funcional NYHA III-IV, índice cardiotorácico $> 0,55$ y FEVI < 25 %) se han encontrado beneficios en cuanto a disminución de la mortalidad y el análisis *post hoc* ha señalado que los efectos neutros sobre la mortalidad cambian al diferenciar la población por concentraciones séricas: las concentraciones bajas (0,5-0,8 ng/mL) muestran disminución de la mortalidad y las concentraciones mayores no la modifican. A pesar del estrecho margen terapéutico, la mayoría de los pacientes en falla cardíaca toleran bien la digoxina si se la administra con buen juicio clínico, vigilando la dosis y los factores que alteran su metabolismo. Los digitálicos están incluidos en el Plan Obligatorio de Salud y se consideran una terapia fácil de implementar y que es bien aceptada por las partes interesadas.

Costo efectividad: no encontramos estudios de costo-efectividad en nuestro medio para la intervención. Sin embargo, la digoxina y la betametildigoxina están incluidas en el Plan Obligatorio de Salud (POS), por lo que es posible que su implementación no represente mayores costos para la atención de pacientes con falla cardíaca.

Recomendación

Recomendación	Betametildigoxina o digoxina
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de digitálicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE < 40 %, que han presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, para disminuir la tasa de hospitalización debida a cualquier causa. No mejoran la tasa de mortalidad.
	Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕
 Puntos de buena práctica	<ul style="list-style-type: none">• Monitorizar al inicio los niveles de digoxina, 8 horas después si se utilizó por vía intravenosa o 5-7 días si se administró por vía oral.• Mantener los niveles entre 0,5-0,8 ng/mL• Vigilar las concentraciones séricas si hay deterioro clínico, alteración de la función renal, alteraciones del ritmo cardíaco, signos de intoxicación o combinación con drogas que alteren los niveles.• Utilizar nomograma validado para modificar la dosis de sostenimiento.

Trimetazidina

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, ¿la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 12 a 24 meses?

Introducción

La trimetazidina (TMZ), un derivado de la piperazina, es un inhibidor de la tiolasa 3-cetoacyl coenzima A, que tradicionalmente se ha usado como medicamento antiisquémico, pero en años recientes también ha surgido como una nueva opción para el tratamiento de la falla cardíaca avanzada. La TMZ inhibe la fosforilación oxidativa, disminuye la oxidación de los ácidos grasos libres y aumenta la utilización de la glucosa y la producción de ATP. Además, ha sido relacionada con otros efectos benéficos tales como preservación del contenido de ATP y fosfocreatina miocárdica, reducción de la acidosis celular y la sobrecarga de calcio, y atenuación del daño causado por especies reactivas de oxígeno.

Se ha evaluado el rol terapéutico de la TMZ en pequeños estudios de pacientes con falla cardíaca (la mayoría con trasfondo isquémico) con resultados promisorios, incluyendo mejoría de los síntomas, de la fracción de eyección y de la tasa de hospitalizaciones.

Resultados

Fundamentación de la evidencia: la estrategia de búsqueda recuperó 98 estudios, se excluyeron 96 y

se seleccionaron solo la revisión sistemática de Zhou (81) y el estudio primario de Winter (82)

Descripción de la evidencia: la revisión sistemática de la literatura de Zhou y Chen (81), publicada en 2014, evalúa la evidencia del uso de TMZ en pacientes con falla cardíaca crónica. Incluye 19 ensayos clínicos que suman 994 pacientes en falla cardíaca que tomaron TMZ y fueron comparados contra placebo. La terapia con TMZ se asoció a una mejoría de la FEVI (DM: 7,29 %; IC95 %: 6,49-0,75; χ^2 : 8,09; I^2 : 30,9 %) y la clasificación de NYHA (WMD: -0,55; IC95 %: -0,81-0,28; I^2 : 87,1 %). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la duración del ejercicio (DM: 18,58 seg; IC95 %: -6,88-44,05; I^2 : 14,3 %), ni en la mortalidad por todas las causas (RR: 0,47; IC95 %: 0,12-1,78; I^2 : 64,4 %) entre pacientes tratados con TMZ y los que recibieron placebo (81).

El estudio de Winter y colaboradores (82) fue un estudio doble enmascarado, con asignación aleatoria, llevado a cabo en 60 pacientes con falla cardíaca no isquémica bajo terapia médica óptima. Los pacientes se asignaron a tomar 35 mg de TMZ dos veces al día o placebo por 6 meses. La etiología fue idiopática en 85 % e hipertensiva en 15 %. Después de 6 meses de tratamiento con TMZ no se observaron cambios en la FE (31 % \pm 10 % versus 34 % \pm 8 %; $p = 0,8$), en la prueba de caminata de 6 minutos (443 \pm 25 m versus 506 \pm 79 m; $p = 0,03$), en el consumo máximo de oxígeno (19,1 \pm 5,0 mL/kg/min versus 23,0 \pm 7,2 mL/kg/min; $p = 0,11$), en la clase funcional (porcentajes de pacientes en clase funcional I-II-III-IV 0%/37%/53%/0% versus 7%/40%/50%/3%; $p = 0,14$) o en la calidad de vida (32 \pm 26 puntos versus 24 \pm 18 puntos; $p = 0,25$) en comparación con el placebo (82).

No se encontraron, al incluir los resultados del estudio de Winter y colaboradores (82), diferencias en el riesgo relativo de mortalidad (RR: 0,59; IC95 %: 0,16-2,14; I²: 60 %), en la hospitalización por causa cardiovascular (RR: 0,55; IC95 %: 0,28-1,09; I²: 0 %) o en la duración del ejercicio en segundos (diferencias de medias: 13,66; IC95 %: -33,12-60,44). Se encontró diferencia significativa a favor de la TMZ en el cambio de la clase funcional (diferencias de medias: -0,49; IC95 %: -0,75 a -0,24), aunque esta diferencia es de difícil interpretación clínica y consideramos que podría no ser clínicamente significativa.

Discusión

Calidad de la evidencia: al evaluar la calidad de la evidencia se encuentra que el ensayo clínico de Winter y colaboradores (82) tiene un riesgo moderado a alto de sesgos, al no asegurar un adecuado ocultamiento de la secuencia de asignación ni un enmascaramiento de la evaluación de los desenlaces. Por su parte, el estudio de Zhou y colaboradores (81) tiene un riesgo de sesgos moderado sin evidencia de una búsqueda exhaustiva de la literatura ni evaluación del sesgo de publicación, lo cual podría sugerir que esta puede ser alta, además de la gran heterogeneidad encontrada tanto clínica como estadísticamente entre los estudios, que afecta la exactitud de los estimadores globales.

Al calificar los desenlaces críticos o importantes con la metodología GRADE se encuentra que la calidad de la evidencia es muy baja principalmente por el alto riesgo de sesgo de publicación, la inconsistencia, la imprecisión y un seguimiento inferior al planteado por la pregunta clínica. Dado esto, es alta la incertidumbre respecto a la evidencia disponible.

Efectos adversos: la TMZ es un medicamento con muy pocos efectos colaterales descritos, a saber: cefalea,

náuseas, epigastralgia y mareo. En 2012, la EMEA (Agencia Europea para Medicinas) hizo un anuncio de prensa en el que recomendó no utilizar más el medicamento en pacientes con enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas u otros trastornos del movimiento o en pacientes con disfunción renal grave, por la posible relación con alteraciones del movimiento que se recuperan dentro de los 4 meses a la suspensión. Usar con precaución en pacientes ancianos y compromiso moderado de la función renal (83).

Balance entre beneficios y daños: la evaluación de la calidad de la evidencia de la revisión sistemática de la literatura y el ensayo clínico de Winters identificó alto riesgo de sesgos; además, la calificación de los desenlaces críticos e importantes fue determinada como de calidad muy baja. Por otra parte, la evidencia no muestra un beneficio clínicamente importante en los desenlaces críticos de la pregunta, pero sugiere un efecto benéfico sobre los desenlaces intermedios, especialmente en pacientes con falla cardíaca de etiología isquémica, aunque es difícil separar las poblaciones en los reportes mencionados. Se han descrito muy pocos efectos colaterales, y aunque no se han reportado eventos adversos serios en la evidencia disponible, se debe restringir su uso en pacientes con alteraciones del movimiento, y vigilarlo estrechamente en ancianos y en presencia de disfunción renal.

Dado este balance entre beneficios y daños hemos considerado sugerir que se utilice esta intervención en la población de pacientes con falla cardíaca de etiología isquémica, que persistan sintomáticos a pesar de manejo médico óptimo.

Costo-efectividad: no se conoce la relación costo-efectividad del tratamiento en nuestro medio, ni la facilidad de implementación o aceptación por las partes interesadas.

Recomendación

Recomendación	Trimetazidina
Débil a favor	Se sugiere la utilización de trimetazidina en pacientes con falla cardíaca con FE < 40 % de etiología isquémica para disminuir la tasa de hospitalización debida a causas cardiovasculares, mejorar el estado funcional y la calidad de vida.
Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○	

Ivabradina

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardíaca mayor de 70 latidos por minuto, luego de manejo médico óptimo, ¿la utilización de ivabradina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a los 12 a 24 meses?

Introducción

El peso de la evidencia que relaciona una frecuencia cardíaca elevada con mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, aun en individuos aparentemente sanos, hace que sea un factor importante en la evaluación del riesgo cardiovascular. La frecuencia cardíaca es uno de los principales determinantes del consumo miocárdico de oxígeno y la elevación de la frecuencia cardíaca es un estado en que están aumentados la demanda de los requerimientos de energía y el consumo miocárdico de oxígeno. La ivabradina es un medicamento que inhibe los canales I_f que tienen una alta concentración en el nodo sinusal, reduciendo la actividad cardíaca de marcapasos y por ende disminuyendo la frecuencia cardíaca en una forma dosis dependiente.

Resultados

Fundamentación de la evidencia: la estrategia de búsqueda recuperó 267 estudios de los cuales se seleccionó solo el estudio primario de Swedberg (84).

Descripción de la evidencia: el estudio SHIFT (84) publicado en 2010 fue controlado, doble enmascarado en pacientes con falla cardíaca sintomática, FE < 35 %,

ritmo sinusal con frecuencia cardíaca de 70 latidos por minuto o más, hospitalizados durante el último año por falla cardíaca y con tratamiento de base estable, incluyendo betabloqueadores. Al evaluar los componentes del desenlace primario se encontró un mayor riesgo de hospitalización por empeoramiento de la falla cardíaca (672 [21 %] placebo versus 514 [15 %] ivabradina; HR: 0,74; IC95 %: 0,66-0,83; $p < 0,0001$) y muertes debidas a falla cardíaca (151 [5 %] versus 113 [3 %]; HR: 0,74; 0,58-0,94; $p = 0,014$) en los pacientes que recibían placebo; sin embargo, no se encontró disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa (503 [11,5 %] versus 552 [16,9 %]; HR: 0,9 IC95 %: 0,8-1,02).

Al evaluar el riesgo de rehospitalización por falla cardíaca, se encontró un reporte secundario del mismo estudio que evidencia disminución significativa del riesgo de una segunda hospitalización en los pacientes con ivabradina en comparación con los que recibían placebo (189 [6 %] versus 283 [9 %]; HR: 0,66; IC95 %: 0,55-0,79) (85).

Discusión

Calidad de la evidencia: al evaluar la calidad de la evidencia se encuentra que el ensayo clínico SHIFT (84) tiene bajo riesgo de sesgos según la recomendación de la Colaboración Cochrane para la calificación de la calidad en ensayos clínicos. Por otra parte, se extrajeron cuatro desenlaces que responden la pregunta que fueron calificados por la metodología GRADE y obtuvieron calificación alta de la evidencia.

Efectos adversos: el estudio SHIFT (84) no encontró mayor incidencia de eventos adversos serios en quienes tomaban ivabradina en comparación con placebo. Sin embargo, se encontró con mayor frecuencia bradicardia en el grupo de ivabradina: sintomática en

5 % y asintomática en 6 %. Otro evento adverso descrito son los fosfenos que se presentaron en 3 % de los pacientes.

Balance entre beneficios y daños: la evidencia disponible es de alta calidad y muestra probable beneficio clínico dada la disminución del riesgo de hospitalización por cualquier causa o de empeoramiento de la falla cardíaca, así como disminución del riesgo de muerte debida a falla cardíaca. No se ha encontrado mayor incidencia de eventos adversos serios.

Consideramos que dado que es una intervención farmacológica, la aceptación por parte de médicos y pacientes es probablemente favorable, aunque se debe evitar el uso en pacientes sin indicación (quienes ya presentan frecuencia cardíaca menor de 70). Dado este balance de beneficios y daños, hemos considerado recomendar a favor el uso de ivabradina.

Costo-efectividad: se desconoce en nuestro medio la relación costo-efectividad, aunque estudios foráneos sugieren que es una intervención costo-efectiva en otros sistemas de salud (86).

Recomendación

Recomendación	Ivabradina
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de ivabradina en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE < 40 % con intolerancia a los betabloqueadores o con frecuencia cardíaca en reposo mayor de 70 latidos por minuto, a pesar de su utilización, con el objetivo de disminuir la hospitalización por causas cardiovasculares o todas las causas.
	Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕
 Puntos de buena práctica	<ul style="list-style-type: none">• Establecer claramente la razón de la intolerancia al betabloqueador antes de considerar el inicio de la terapia.• Intentar la titulación del betabloqueador y lograr las dosis recomendadas, antes de considerar la terapia combinada

Dinitrato de isosorbide-hidralazina

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, ¿la administración de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 6 a 12 meses?

Introducción

Varios estudios han demostrado mejoría del funcionamiento cardíaco con la disminución de la resistencia vascular periférica y se ensayaron varios medicamentos vasodilatadores orales demostrando que la combinación de dinitrato de isosorbide (DNIS) con hidralazina reproducía ventajas hemodinámicas similares a las encontradas con los medicamentos parenterales (87,88). Estos hallazgos se examinaron en una serie de ensayos clínicos controlados que sugirieron un posible

beneficio en cuanto a la mortalidad y una efectividad similar a la de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECA) (89); posteriormente, en un ensayo clínico controlado, se encontró efectividad de esta intervención en población afrodescendiente de los Estados Unidos de Norteamérica (90).

Resultados

Fundamentación de la evidencia: en la búsqueda sistemática se identificaron 298 estudios de los cuales se seleccionaron dos ensayos clínicos (89,90)

Descripción de la evidencia: en el V-HeFT-I (89), 642 hombres fueron aleatorizados a recibir placebo, prazosina o dinitrato de isosorbide/hidralazina (DNIS-H) adicionados a diuréticos y digoxina. La tasa de mortalidad no fue diferente entre los grupos de prazosina y placebo. Con el DNIS-H hubo tendencia a la disminución de la mortalidad por todas las causas durante el período

de seguimiento que en promedio fue de 2,3 años (RRR de muerte del 22 %; reducción absoluta del riesgo (RAR) de muerte de 5,3 por cada 100 casos y un número necesario por tratar (NNT) de 19) ($p = 0,053$). El DNIS-H aumentó la capacidad de ejercicio y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo contra placebo.

En el estudio A-HeFT (90), 1050 hombres y mujeres afroamericanos en clase funcional NYHA III o IV y con ventrículos dilatados fueron asignados en forma aleatoria a recibir placebo o DNIS-H, agregado a un diurético (90 %), digoxina (60 %), un I-ECA (70 %), un bloqueador de receptores de angiotensina (17%), un betabloqueador (74 %) y espironolactona (39 %). El estudio se detuvo prematuramente después de un seguimiento medio de 10 meses debido a una significativa reducción de la mortalidad en el grupo placebo versus el grupo con DNIS/H (10,2 % versus 6,2 %; $p = 0,02$). El puntaje compuesto primario medio fue significativamente mejor en el grupo DNIS-H que en el de placebo ($-0,1 \pm 1,9$ versus $-0,5 \pm 2,0$; $p = 0,01$; rango posible de valores, -6-2); Se encontró mejoría del 43 % en la supervivencia (HR: 0,57; $p = 0,01$) (comparación de curvas por método de *Log-rank*); 33 % de RRR en la primera hospitalización por falla cardíaca (16,4 % versus 22,4 %; $p = 0,001$); y mejoría de la calidad de vida (cambio en el puntaje $-5,6 \pm 20,6$ versus $-2,7 \pm 21,2$; los menores puntajes indican mejor calidad de vida ($p = 0,02$; rango posible de 0-105).

Discusión

En síntesis la información disponible sugiere que el uso de la combinación DNIS-H podría reducir la mortalidad por cualquier causa en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida; más aún, la combinación reduce este riesgo de forma significativa en la población autodenominada afrodescendiente; por otra parte, tiene un efecto significativo en la disminución del riesgo de hospitalización y la mejoría en la calidad de vida de este subgrupo poblacional.

Calidad de la evidencia: al aplicar los criterios de calidad metodológica de la Colaboración Cochrane para la evaluación de los ensayos clínicos controlados se encuentra que el estudio V-HeFT (89) presenta un riesgo de sesgos indeterminado, en cuanto al ocultamiento de la secuencia de aleatorización, dado que no se describen los procesos para garantizar esto, y en el informe selectivo de desenlaces, puesto que

no se tiene información de los enlaces preestablecidos en el protocolo de la investigación. Dicho estudio presenta un riesgo bajo de sesgos en los seis puntos sugeridos para evaluar, se tiene duda respecto a la suspensión temprana del ensayo clínico, aunque lo consideramos como de riesgo bajo dado que se tenía establecido el mecanismo para la evaluación y suspensión temprana del ensayo y esta se presentó a solo 50 pacientes de la recolección total de la muestra. Por tanto, consideramos que de forma global la evidencia incluida presenta un riesgo bajo de sesgos.

Al evaluar el cuerpo de la evidencia con la estrategia GRADE, se encuentra que para el desenlace de mortalidad la calidad de la evidencia es muy baja, dado esto por las limitaciones del estudio V-HeFT (89), y se encuentra una calidad de evidencia moderada para hospitalización y baja para la calidad de vida con base en los resultados del A-HeFT (90). Al hacer el análisis considerando únicamente la población afrodescendiente se encuentra que la calidad de la evidencia para mortalidad y hospitalización es alta y para calidad de vida, moderada, con base en los resultados del estudio A-HeFT (90).

Efectos adversos: los efectos adversos más comunes reportados en los ensayos clínicos fueron la cefalea, el mareo, la hipotensión y las náuseas, que pueden llegar a estar presentes hasta en casi la mitad de los pacientes, y se incrementan con el uso de dosis superiores del medicamento. Se reportó también aumento de las artalgias, que llevaban a la suspensión del tratamiento y elevación sostenida de los anticuerpos antinucleares en 2 % a 3 % de los pacientes (89,90). Estos efectos hacen que la tolerancia al tratamiento sea baja limitando la capacidad de alcanzar las dosis óptimas del medicamento puesto que solo 68 % logran este objetivo (90).

Balance entre beneficios y daños: se encuentra reducción significativa del riesgo de mortalidad y hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca clase NYHA III o IV que han tenido respuesta insuficiente al tratamiento estándar, siendo superior a los posibles efectos adversos, que aunque frecuentes y limitadores de la tolerancia, no se relacionan con desenlaces graves como aumento de la mortalidad o disminución de la supervivencia. Este efecto es más claro y de mejor calidad de evidencia en la población de pacientes autodenominados afrodescendientes, que son considerados población vulnerable en el territorio nacional (tabla 6).

Se presentan limitaciones relacionadas con su uso en nuestro medio: 1. No está disponible en el sistema nacional de salud; 2. No se tiene experiencia con su utilización por médicos o pacientes; 3. Se desconocen los costos de la intervención en nuestro medio. A pesar de esto, hemos considerado con base en la evidencia externa que los costos de la intervención serían bajos y probablemente sería fácil de implementar y aceptado por las partes interesadas, dado que el uso de estrategias farmacológicas es el común denominador de las alternativas para el tratamiento de esta condición médica, lo que confiere experiencia y aceptabilidad indirectas. Sin embargo, se deben monitorizar estos ítems si se implementa la intervención.

Costo-efectividad: esta intervención no se encuentra disponible en nuestro medio en forma de combinación, por lo que no es posible hacer una evaluación de costos propia, ni están disponibles resultados de estudios de costo-efectividad en nuestro medio. Se tiene información de un estudio de costo-efectividad con base en los resultados del A-HeFT que sugiere que para el sistema de salud de los Estados Unidos de Norteamérica, la intervención es dominante y muy probablemente costo-efectiva. Esto podría sugerir que su inclusión en nuestro sistema de salud podría ser costo-efectiva, aunque se requerirá la respectiva evaluación económica para confirmar estos resultados.

Recomendación

Recomendación	Dinitrato de isosorbide-hidralazina
Débil a favor	Se sugiere la utilización de la combinación dinitrato de isosorbide-hidralazina en pacientes con falla cardíaca NYHA III-IV con FE < 40 %, que hayan presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, para disminuir la mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Recomendación	Dinitrato de isosorbide-hidralazina en afrodescendientes
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de la combinación dinitrato de isosorbide-hidralazina en pacientes afrodescendientes con falla cardíaca NYHA III-IV con FE < 40 %, que hayan presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, con el fin de disminuir la mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca. Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕

Tabla 6. Otros medicamentos para el tratamiento de la falla cardíaca

Nombre	Dosis inicial	Titulación	Dosis recomendada	Observación
OTROS				
Hidralazina	37,5 mg qid	75 mg qid	75 mg qid	Produce fatiga y mareo
DNT isosorbide	20 mg qid	40 mg qid	40 mg qid	Produce cefalea
HID-ISO fija	Dosis 37,5 mg Hid/20 mg DNT tid	75 mg Hid/40 mg DNT tid	75 mg Hid/40 mg DNT tid	Produce cefalea y mareo
Digoxina	0,0625-0,250 mg qd	Usar nomograma	Usar nomograma	Concentración sérica recomendada: 0,5-0,8 ng/mL; verapamilo, espironolactona y amiodarona aumentan la concentración sérica
Ivabradina	5 mg bid	5 mg bid	7,5 mg bid	Vigilar la frecuencia cardíaca y la aparición de fosfenos
Furosemida	20-40 mg qd	40-80 mg qd	40-240 mg qd	Dosis necesaria para obtener peso seco; vigilar la diuresis, el peso, los electrolitos y la función renal

CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico actual ha logrado modificar en forma significativa el pronóstico de los pacientes en falla cardíaca disminuyendo la mortalidad, pero, conjuntamente, disminuyendo sus reingresos por exacerbación de la falla y mejorando la calidad de vida. Además de la prescripción idónea de los

medicamentos según las características de cada uno, una buena parte del esfuerzo debe ir encaminada a lograr las dosis máximas toleradas y que el paciente mantenga la adherencia a la terapia para obtener los mejores resultados. La probabilidad de alcanzar estas metas será mayor en la medida en que el paciente y la familia entiendan el problema y participen activamente en su manejo (figura 1).

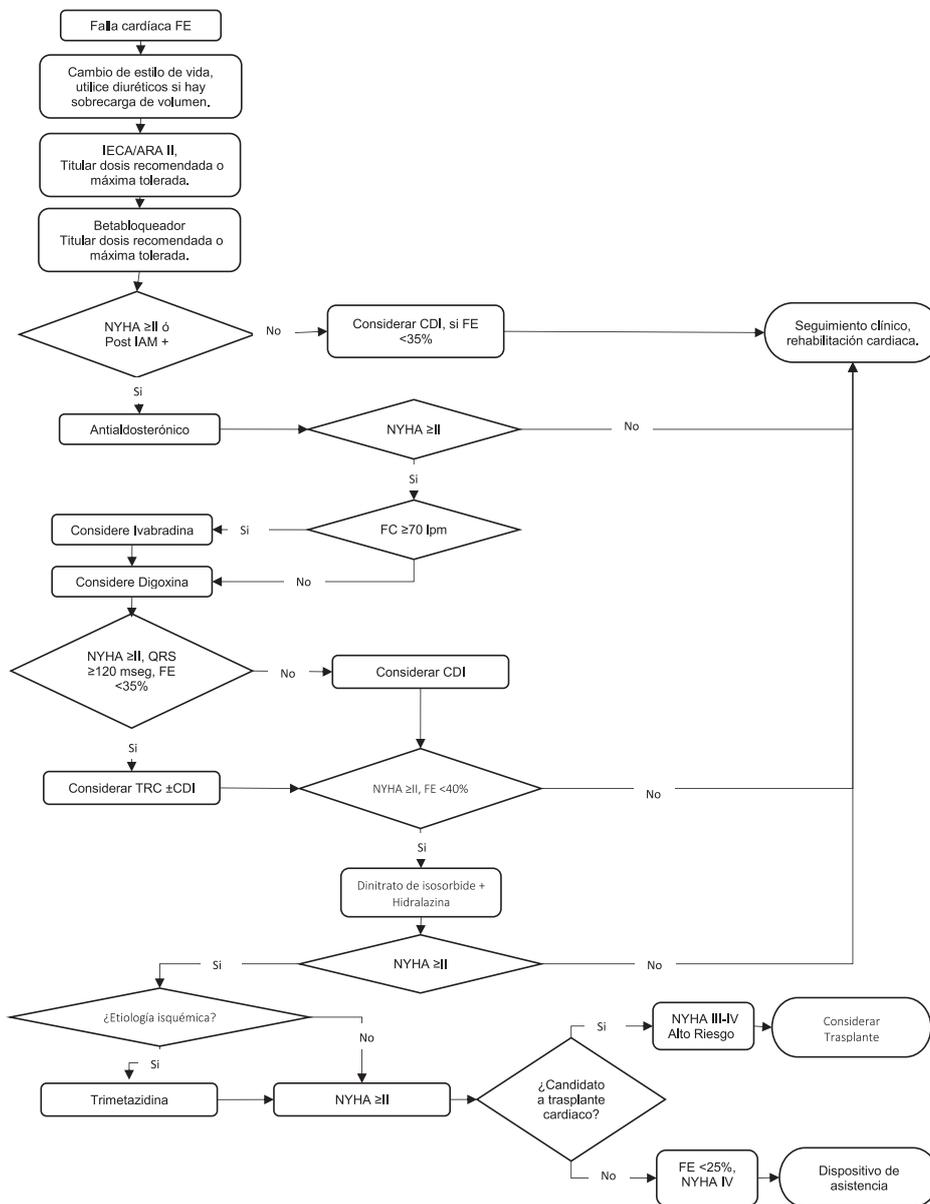


Figura 1. Manejo de la falla cardíaca crónica con fracción de eyección reducida

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz A, Mieth K, Muñoz O, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2 ed. [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014 [consultado 2015 Nov]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf
2. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 Nov];13(2):[128-32]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916406012206>
3. Reilly CM, Higgins M, Smith A, Culler SD, Dunbar SB. Isolating the benefits of fluid restriction in patients with heart failure: A pilot study. *Eur J Cardiovasc Nurs* [Internet]. 2015 Dec [cited 2015 Nov];14(6): [495-505]. Available from: <http://cnu.sagepub.com/content/14/6/495.full.pdf+html>
4. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM, et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Apr 26];103(1):[93-102]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914908014537>
5. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci* [Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Apr 26];342(1):[27-37]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002962915312398>
6. Colin-Ramirez E, McAlister FA, Zheng Y, Sharma S, Armstrong PW, Ezekowitz JA. The long-term effects of dietary sodium restriction on clinical outcomes in patients with heart failure. The SODIUM-HF (Study of Dietary Intervention Under 100 mmol in Heart Failure): a pilot study. *Am Heart J* [Internet]. 2015 Feb [cited 2016 Apr 26];169(2):[274-281.e1]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870314007212>
7. Lennie TA, Chung ML, Moser DK. What should we tell patients with heart failure about sodium restriction and how should we counsel them? *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Sep;10(3):219-26. DOI 10.1007/s11897-013-0145-9.
8. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Apr 26];173(12): [1058-64]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2013.552>
9. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, Swedberg K, Schaufelberger M. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013 Nov;15(11):1304-10. DOI 10.1093/eurjhf/hft097.
10. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, Swedberg K, Schaufelberger M. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013 Nov;15(11):1304-10. DOI 10.1093/eurjhf/hft097.
11. Savarese G, Trimarco B, DelleGrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2016 Apr 26];8(3):[e58287]. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(4):e96706. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589263/>
12. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* [Internet]. 2000 Apr [cited 2016 Apr 26];355(9210):[1126-30]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600020602>
13. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Apr 26];301(4):[383-92]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=183286>

14. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb;55(7):645-53. DOI 10.1016/j.jacc.2009.08.078.
15. Eurlings LWM, van Poel PEJ, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AHMM, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PPro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec;56(25):2090-100. DOI 10.1016/j.jacc.2010.07.030.
16. Persson H, Erntell H, Eriksson B, Johansson G, Swedberg K, Dahlström U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure--SIGNAL-HF (Swedish Intervention study--Guidelines and NT-proBNP Analysis in Heart Failure). *Eur J Heart Fail*. 2010 Dec;12(12):1300-8. DOI 10.1093/eurjhf/hfq169.
17. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLES-CARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2016 Apr 26];55(1):[53-60]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109709033221>
18. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2016 Apr 26];58(18):[1881-9]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711029019>
19. Karlström P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U, UPSTEP-study group. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2011 Oct [cited 2016 Apr 26];13(10):[1096-103]. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2012 May;14(5):563. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfr078/full>
20. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2016 Apr 26];49(16):[1733-9]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707008273>
21. Anguita M, Esteban F, Castillo JC, Mazuelos F, López-Granados A, Arizón JM, et al. Utilidad de los valores del péptido natriurético cerebral frente al control clínico habitual para la monitorización del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 Oct [consultado 2016 Abr 26];135(10):[435-40]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775310006615>
22. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. *Congest Heart Fail* [Internet]. 2005 Sep-Oct [cited 2016 Apr 26];11(5):[248-53; quiz 254-5]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1527-5299.2005.04239.x/full>
23. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, et al. The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 2011 Aug [cited 2016 Apr 26];17(8):[613-21]. Erratum in: *J Card Fail* 2011 Sep;17(9):788. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916411001722>
24. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, et al. The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2011 Aug;17(8):613-21. DOI 10.1016/j.cardfail.2011.04.012. Erratum in: *J Card Fail*. 2011 Sep;17(9):788.
25. Sanders-van Wijk S, van Asselt AD, Rickli H, Estlinbaum W, Erne P, Rickenbacher P, et al. Cost-effectiveness of N-terminal pro-B-type natriuretic-guided therapy in elderly heart failure patients: results from TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure). *JACC Heart Fail* [Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Apr 26];1(1):[64-71]. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177912000066>

26. Bristow MR. Treatment of chronic heart failure with β -adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ Res*. 2011 Oct;109(10):1176-94. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.111.245092.
27. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Apr 26];346:f55. Erratum in: *BMJ*. 2013;346:f596. Available from: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f55.long>
28. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* [Internet]. 1998 Sep [cited 2016 Apr 26];98(12):[1184-91]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/98/12/1184.long>
29. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1997 Jul [cited 2016 Apr 26];30(1):[27-34]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109797001046>
30. American Heart Association. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy : the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* [Internet]. 2000 Feb [cited 2016 Apr 26];101(4):[378-84]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/101/4/378>
31. Gilbert EM. Cost-effectiveness of beta-blocker treatment in heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2002;3 Suppl 3:S42-7.
32. Díez-Manglano J. Análisis económico del tratamiento de la insuficiencia cardiaca con betabloqueantes. *Med Clin*. 2013 Sep;141(6):265-70. DOI 10.1016/j.medcli.2013.02.011.
33. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2016 Apr 26];111(5):[765-9]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914912024642>
34. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, 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* [Internet]. 2003 Jul [cited 2016 Apr 26];362(9377):[7-13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603138007>
35. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2011 Jun [cited 2016 Apr 26];13(6):[670-80]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfr020/epdf>
36. Levy AR, Briggs AH, Demers C, O'Brien BJ. Cost-effectiveness of beta-blocker therapy with metoprolol or with carvedilol for treatment of heart failure in Canada. *Am Heart J* [Internet]. 2001 Sep [cited 2016 Apr 26];142(3):[537-43]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870301329770>
37. Varney S. A cost-effectiveness analysis of bisoprolol for heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2001 Jun [cited 2016 Apr 26];3(3):[365-71]. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S1388-9842\(01\)00132-5/epdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S1388-9842(01)00132-5/epdf)
38. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med*. 1996 Jun;334(25):1649-54.
39. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, 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 May;355(9215):1575-81.
40. Gring CN, Francis GS. A hard look at angiotensin receptor blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov;44(9):1841-6.
41. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr;(4):CD003040. DOI 10.1002/14651858.CD003040.pub2.
42. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, 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 Sep;327(10):669-77.
43. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993 Oct;342(8875):821-8.
 44. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec;333(25):1670-6.
 45. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991 Aug;325(5):293-302.
 46. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep;327(10):685-91. Erratum in: *N Engl J Med* 1992 Dec;327(24):1768.
 47. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec;345(23):1667-75.
 48. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, 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 Sep;362(9386):772-6.
 49. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. Losartan Hemodynamic Study Group. *Circulation*. 1995 Feb;91(3):691-7.
 50. Mazayev VP, Fomina IG, Kazakov EN, Sulimov VA, Zvereva TV, Lyusov VA, et al. Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor. *Int J Cardiol*. 1998 Aug;65(3):239-46.
 51. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Münz J, Spacek R, Pethig H, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation*. 1999 Nov;100(22):2224-30.
 52. Matsumori A; Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH-J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003 Oct;5(5):669-77. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2004 Jun;6(4):523.
 53. Mitrovic V, Willenbrock R, Miric M, Seferovic P, Spinar J, Dabrowski M, et al. Acute and 3-month treatment effects of candesartan cilexetil on hemodynamics, neurohormones, and clinical symptoms in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2003 Mar;145(3):E14.
 54. Granger CB, Ertl G, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, Rouleau JL, et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J*. 2000 Apr;139(4):609-17.
 55. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997 Mar;349(9054):747-52.
 56. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*. 1999 Sep;100(10):1056-64.
 57. Willenheimer R, Helmers C, Pantev E, Rydberg E, Löfdahl P, Gordon A, et al. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2002 Oct;85(2-3):261-70.
 58. Dunselman PH; Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (REPLACE) Investigators. 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 Feb;77(2-3):131-8; discussion 139-40.
 59. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Haunsø S, Remes J, Hall C, et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and

exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Aug;26(2):438-45.

60. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Oct;30(4):983-91.
61. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000 Mar;160(5):685-93.
62. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov;50(20):1959-66.
63. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000 Feb;355(9204):637-45.
64. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J*. 1987 Jan;57(1):17-22.
65. Robson AO, Kerr DN, Ashcroft R, Teasdale G. The diuretic response to Frusemide. *Lancet*. 1964 Nov 21;2(7369):1085-8.
66. Paris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002 Feb;82(2):149-58.
67. Burr ML, King S, Davies HE, Pathy MS. The effects of discontinuing long-term diuretic therapy in the elderly. *Age Ageing*. 1977 Feb;6(1):38-45.
68. Myers MG, Weingert ME, Fisher RH, Gryfe CI, Shulman HS. Unnecessary diuretic therapy in the elderly. *Age Ageing*. 1982 Nov;11(4):213-21.
69. Sherman LG, Liang CS, Baumgardner S, Charuzi Y, Chardo F, Kim CS. Piretanide, a potent diuretic with potassium-sparing properties, for the treatment of congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1986 Nov;40(5):587-94.
70. de Jonge JW, Knottnerus JA, van Zutphen WM, de Bruijne GA, Struijker Boudier HA. Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ*. 1994 Feb;308(6927):511-3.
71. Walma EP, Hoes AW, van Dooren C, Prins A, van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomized trial. *BMJ*. 1997 Aug;315(7106):464-8.
72. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 Feb [cited 2016 Apr 26];30(4):[469-77]. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/4/469.long>
73. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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* [Internet]. 1999 Sep [cited 2016 Apr 26];341(10):[709-17]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199909023411001#t=article>
74. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr;348(14):1309-21. Erratum in: *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May [cited 2016 Apr 26];348(22):[2271]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030207#t=article>
75. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan;364(1):11-21. DOI 10.1056/NEJMoa1009492.
76. Lee D, Wilson K, Akehurst R, Cowie MR, Zannad F, Krum H, et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *Heart* [Internet]. 2014 Nov [cited 2016 Apr 26];100(21):[1681-7]. Available from: <http://heart.bmj.com/content/100/21/1681.long>
77. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Apr 26];(4):[CD002901]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002901.pub3/full>
78. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart

- failure. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Feb [cited 2016 Apr 26];336(8):[525-33]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199702203360801>
79. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4):955-62.
 80. Packer M, Gheorghiuade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Jul [cited 2016 Apr 26];329(1):[1-7]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199307013290101#t=article>
 81. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One*. 2014 May;9(5):e94660. DOI 10.1371/journal.pone.0094660.
 82. Winter JL, Castro PF, Quintana JC, Altamirano R, Enriquez A, Verdejo HE, et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study. *J Card Fail*. 2014 Mar;20(3):149-54. DOI 10.1016/j.cardfail.2014.01.004.
 83. European Medicines Agency [Internet]. London: EMA; 2012 [cited 2016 Apr 26]. European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001541.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
 84. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep;376(9744):875-85. DOI 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. Erratum in: *Lancet*. 2010 Dec;376(9757):1988.
 85. Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(22):2813-20. DOI 10.1093/eurheartj/ehs259.
 86. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the U.K. National Health Service perspective. *Heart*. 2014 Jul;100(13):1031-6. DOI 10.1136/heartjnl-2013-304598.
 87. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Gheorghiuade M, Quyyumi A, Yancy C, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: historical perspective, mechanisms, and future directions. *Circulation*. 2011 May;123(21):2414-22. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012781.
 88. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug;325(5):303-10.
 89. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986 Jun;314(24):1547-52.
 90. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004 Nov;351(20):2049-57. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Mar;352(12):1276.

