

CARVEDILOL, AMLODIPINO Y LOSARTAN: NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Santolaya Perrín, R., *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica adjunta*; **Tornero Torres, O.**, *Residente III de Farmacia Hospitalaria*; **Pérez-Maroto, M. T.**, *Residente III de Farmacia Hospitalaria*; **Baldominos Utrilla, G.**, *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica adjunta*; **Luque Infantes, R.**, *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica adjunta*; **Requena Caturla, T.**, *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de Sección.*

Servicio de Farmacia. Hospital Príncipe de Asturias.

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca. Carvedilol. Amlodipino. Losartán.

Resumen:

Objetivo: Conocer la evidencia científica que avala el uso de carvedilol, amlodipino y losartán en la insuficiencia cardíaca estableciendo cómo modifican la terapia estándar de la IC, qué beneficio aportan y en qué pacientes.

Método: Se realiza una búsqueda en la literatura científica enfocada al objetivo planteado, se seleccionan los artículos y se evalúan de acuerdo a los criterios establecidos por el grupo de trabajo de la medicina basada en la evidencia.

Resultados: Carvedilol es un fármaco que, en pacientes con IC leve-moderada y que lo toleran, asociado a la terapia convencional, mejora el pronóstico de la enfermedad. El beneficio en pacientes con IC grave no está establecido. Hay evidencias de que el uso de amlodipino no empeora el pronóstico de pacientes con IC, por tanto, aunque no esté indicado actualmente en el tratamiento de la IC puede utilizarse en aquellos pacientes diagnosticados de IC y otras patologías asociadas que necesitan un antagonista del calcio (hipertensión y angina). Estos pacientes además deben recibir el tratamiento estándar de IC. Losartán pretende sustituir el empleo de IECAs, pero no ha demostrado el mismo beneficio en la supervivencia. Por tanto los fármacos de primera elección siguen siendo los IECAs. Los pacientes que no pueden recibirlos, pueden tra-

tarse con hidralazina y dinitrato de isosorbide o con losartán.

Key words:

Cardiac insufficiency, carvedilol, amlodipine, losartan.

Summary:

Objective: To determine the scientific evidence in favor of the use of carvedilol, amlodipine and losartan for cardiac insufficiency (CI), and to establish how they modify standard treatment for CI, what benefits they provide, and in which patients.

Method: A scientific literature search focussed on these objectives was done to select appropriate articles, which were evaluated according to criteria established by the working group on evidence-based medicine.

Results: Carvedilol, associated with conventional treatment in patients with mild to moderate CI who tolerate this drug, improves the prognosis. The benefits in patients with severe CI have not been established. There is evidence that the use of amlodipine does not worsen the prognosis in patients with CI; therefore, although not currently indicated for the treatment of CI, it can be used in patients diagnosed as having CI and other associated diseases that require a calcium antagonist (e.g., hypertension and angina). These patients should also receive standard treatment for CI. Losartan has been proposed as a substitute for IECAs, but has not shown the same benefits in terms of survival. Therefore IECAs remain the drug of first choice. Patients who cannot be treated with these drugs can be given hydralazine and isosorbide dinitrate, or losartan.

Farm Hosp 1998; 23: 165-171

Correspondencia: R. Santolaya Perrín. Servicio de Farmacia. Hospital Príncipe de Asturias. Cra. Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid.

Fecha de recepción: 23-12-97

INTRODUCCIÓN

En 1995 la American College of Cardiology/American Heart Association Task Force publicó unas guías donde se establecieron las pautas a seguir en la evaluación y manejo de la insuficiencia cardíaca (IC) (1).

El tratamiento farmacológico definido en éstas para la IC con disfunción sistólica se resume en los siguientes puntos:

— Todos los pacientes con IC sintomática y aquellos con IC clase NYHA I y función ventricular izquierda disminuida, deben ser tratados con un IECA, a no ser que estén contraindicados o no sean tolerados. Este tratamiento debe ser indefinido.

— Los pacientes sintomáticos deben además ser tratados con un diurético, generalmente también de forma indefinida.

— Digoxina es un tratamiento eficaz en muchos pacientes con IC moderada o grave, pero se desconoce su influencia en la mortalidad.

— La anticoagulación está indicada en pacientes con fibrilación atrial o embolización previa y se administra en pacientes con baja fracción de eyección o trombos intracardíacos. Sin embargo, hay pocos datos que avalen su uso rutinario.

— La infusión de bajas dosis de dobutamina o milrinona puede ser beneficiosa en pacientes con IC refractaria. La infusión de bajas dosis de dobutamina a pacientes ambulatorios puede mostrar una mejora en la sintomatología pero se necesitan más estudios para determinar el efecto en la supervivencia.

Además se estableció que:

— El uso de betabloqueantes, aunque prometedor debe ser considerado investigacional hasta que se dispongan de más datos. Sin embargo están indicados, si se toleran, en pacientes de alto riesgo después de un infarto de miocardio.

— Los bloqueantes de los canales de calcio no han demostrado ningún beneficio, pudiendo ser perjudiciales. Amlodipino puede no presentar este riesgo pero su uso está en evaluación.

En 1997 la European Society of Cardiology ha publicado unas nuevas guías (2). De acuerdo con estas nuevas recomendaciones las dihidropiridinas de segunda generación, tipo amlodipino, están indicadas en pacientes con hipertensión arterial o angina concomitante. Los betabloqueantes en general, están indicados sólo en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática, mientras que los betabloqueantes vasodilatadores, tipo carvedilol, muestran un efecto favorable en todo paciente con IC.

Además, desde la publicación de las primeras guías, se ha comercializado losartán. Se trata de un fármaco con un nuevo mecanismo de acción que se ha investigado en pacientes con IC. El objetivo de esta revisión es conocer la evidencia científica que avala el uso de carvedilol, amlodipino y losartán estableciendo cómo modifican la terapia estándar, qué beneficio aportan y qué pacientes pueden beneficiarse de su administración.

MÉTODO

La revisión se realizó siguiendo los siguientes pasos:

1. Planteamiento de las preguntas pertinentes al objetivo:

— ¿Son fármacos que se van a emplear como sustitutos de la terapia estándar establecida o se incorporan como nuevos fármacos a añadir a la terapia convencional?

— En el caso de fármacos que sustituyen a la terapia estándar ¿han demostrado una relación beneficio/riesgo superior a los fármacos que van a sustituir?

— En el caso de fármacos que se añaden a la terapia estándar ¿qué beneficios y qué riesgos presenta esta nueva asociación? En caso negativo ¿el beneficio demostrado es suficiente para considerarlos fármacos de segunda elección?

— ¿Qué grupo de pacientes puede beneficiarse de los nuevos medicamentos?

2. Localización de artículos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos Medline (Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda, USA) en soporte óptico CD-ROM (SilverPlatter Information Inc., Norwood, Bethesda, USA) desde 1995 a 1997. Las referencias se obtuvieron por la combinación de las palabras clave insuficiencia cardíaca, carvedilol, amlodipino, losartán, ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Las referencias citadas en los artículos seleccionados fueron revisadas con objeto de seleccionar aquellos artículos no identificados mediante la búsqueda informatizada.

3. Selección de artículos.

3.1. Para la evaluación de fármacos que se añaden a la terapia convencional.

Se evaluaron todos los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluían pacientes con IC, por considerarse relevante, no sólo los resultados en la supervivencia, sino también el beneficio clínico que producen.

3.2. Para la evaluación de fármacos que pretenden sustituir el empleo de IECAs como:

a) Medicamentos de primera elección. En este caso sólo se evaluaron ensayos clínicos que valoraban mortalidad ya que los IECAs han demostrado en numerosos ensayos clínicos beneficio en la supervivencia (3-5). No se consideraron relevantes los estudios que evaluaban variables intermedias ya que para sustituir a un IECA en pacientes con IC es necesario que el nuevo fármaco demuestre al menos el mismo beneficio.

b) Medicamentos alternativos a los IECAs cuando éstos no pueden emplearse. En este caso se consideraron relevantes todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparaban la eficacia de IECAs frente al nuevo fármaco y valoraban variables clínicas.

4. Evaluación de artículos.

La evaluación de los ensayos clínicos se realizó de forma independiente por dos personas de acuerdo a los

criterios establecidos por el grupo de trabajo de la medicina basada en la evidencia para la utilización de artículos sobre tratamiento y prevención (6, 7).

RESULTADOS

Carvedilol

¿Se va a emplear como sustituto de algún fármaco o se va a añadir a la terapia convencional de IC?

El efecto del carvedilol se ha estudiado en la IC por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, como terapia concomitante a IECAs, diuréticos, digoxina y vasodilatadores.

Por tanto, su utilización debe plantearse como un fármaco adicional a la terapia estándar.

¿Qué beneficios y qué riesgos presenta esta nueva asociación?

Los pacientes incluidos en los estudios tienen disminución marcada de la fracción de eyección (<0,35) y gravedad variable de la enfermedad (ligera, moderada y moderada a grave). Según la clasificación de la NYHA, incluyen pacientes mayoritariamente tipo II-III y pocos pacientes IV. Los ensayos clínicos se resumen en la tabla 1 (8-16).

Debido al riesgo postulado que puede suponer el uso de betabloqueantes en la IC, todos los estudios incluyen una fase inicial abierta y no controlada en la que todos los pacientes reciben carvedilol. El objetivo de esta fase es seleccionar los pacientes que toleran el fármaco. Sólo éstos se incluyen en una segunda fase aleatorizada y controlada doble ciego donde se va ajustando la dosis gradualmente según la tolerancia.

Los primeros estudios que se realizaron con carvedilol valoran la función ventricular. Los últimos tratan de valorar los síntomas, tolerancia al ejercicio, calidad de vida, progresión de la enfermedad y morbimortalidad.

El estudio más relevante es el que realiza Packer (8), cuya principal variable de valoración es la mortalidad y que tuvo que interrumpirse por una clara reducción del riesgo relativo en el grupo de carvedilol (RRR = 65%, 95% IC 39% a 80%). Sin embargo, hay que considerar que el porcentaje de pacientes que no toleraron el fármaco en la fase inicial no controlada, no es despreciable (8,6%), sobre todo si se tiene en cuenta que hubo siete muertes y que uno de los criterios de inclusión era que los pacientes estuvieran estabilizados. Además este estudio incluye muy pocos pacientes de clase IV. Los pacientes se estratificaron en cuatro protocolos en función de una prueba de tolerancia al ejercicio: IC ligera, IC moderada e IC severa, además de un protocolo de IC moderada donde se evaluó carvedilol a distintas dosis. Los resultados de estos grupos se han publicado individualmente, a excepción del protocolo de enfermedad severa (9-11).

En cuanto a los ensayos que valoran variables intermedias, difieren unos de otros en el tipo de pacientes que evalúan:

— Insuficiencia cardíaca leve. El estudio más relevante en estos pacientes es el realizado por Colucci (9) quien demuestra una clara mejoría en la morbilidad definida como muerte debida a IC, hospitalización o necesidad de aumentar la medicación para la IC. También podemos incluir en este grupo a los pacientes del estudio A-NZ (12, 13), en los que se demuestra una mejoría de la fracción de eyección, aunque esto no se traduce en un aumento en la tolerancia al ejercicio.

Es decir, parece que los pacientes con insuficiencia cardíaca leve que toleran carvedilol (no olvidemos el porcentaje de pérdidas en ambos estudios) pueden beneficiarse del tratamiento con el fármaco.

— Insuficiencia cardíaca moderada. Los estudios más relevantes en este grupo de pacientes son el PRECISE y el MOCHA (10, 11), que no han demostrado mejoras significativas en su variable principal de valoración, tolerancia al ejercicio. Por otro lado, el porcentaje de pérdidas en la fase abierta, es algo mayor que en los estudios con mayor porcentaje de pacientes con IC leve. Sin embargo, en base a resultados obtenidos en variables secundarias (fracción de eyección, hospitalización, clase funcional...) se puede considerar que carvedilol puede aportar beneficio a estos pacientes.

— Insuficiencia cardíaca grave. No hay ningún ensayo clínico publicado que incluya únicamente pacientes tipo IV. Además los resultados del estudio de Packer en esta población no se han publicado. Krum et al (14) realizaron un estudio que incluye un alto porcentaje de pacientes con clase NYHA III. En el período abierto no controlado obtienen un porcentaje de pérdidas superior al de otros estudios y un 7% de muertes. Los pacientes que superan esta fase muestran una mejoría en la tolerancia al ejercicio y en la clase funcional.

¿Qué grupo de pacientes puede beneficiarse de la administración de carvedilol?

Según lo anteriormente expuesto, carvedilol podría aportar ventajas terapéuticas en pacientes estabilizados con insuficiencia cardíaca leve y posiblemente con insuficiencia cardíaca moderada siempre y cuando se ajuste la dosis gradualmente y se garantice una vigilancia estrecha del paciente, tal y como se indica en la ficha técnica, y tal y como se ha realizado en la investigación clínica. El uso en IC grave no está aún establecido.

Amlodipino

¿Se va a emplear como sustituto de algún fármaco o se va a añadir a la terapia convencional de IC?

El único ensayo clínico que evalúa el uso de amlodipino en pacientes con IC se realiza en pacientes que además reciben la terapia estándar (17).

Por tanto, amlodipino no sustituye a ningún fármaco sino que su uso se plantea como terapia añadida a la convencional.

¿Qué beneficios y qué riesgos presenta esta nueva asociación?

Los antagonistas del calcio están, en principio, contraindicados en la IC (1). Se ha postulado que amlodipi-

Tabla 1. Ensayos clínicos con carvedilol frente a placebo

Referencia	Población (n.º de pacientes y criterio de selección)	% pacientes que se excluyen en el período no controlado	NYHA: % pacientes en placebo frente a carvedilol en período doble ciego	Resultado (Variable principal)
Packer (8)	1197, con IC, ligera, moderada o grave	8,6%	II: 19-34 III: 16-28 IV: 1-1,7	Mortalidad: Reducción del riesgo relativo de muerte de un 65% (95% CI 39 a 80%, $P < 0,001$).
Precise (10)	301, con IC y con distancia recorrida a los 6 min: 150-450 m.	8%	II: 42,1-37,6 III: 53,8-59,4 IV: 4,1-3	Tolerancia al ejercicio: No diferencias significativas en aumentar la distancia recorrida a los 9 min ($p = 0,324$) aunque sí la recorrida a los 6 min ($p = 0,048$).
Mocha (11)	376, con IC y con distancia recorrida a los 6 min: 150-450 m	8,2%	% en placebo, 6,25, 12,5 y 25 mg/12 h respectivamente: II: 45-49-39-53 III: 57-47-57-47 IV: 1-4-3-0	Tolerancia al ejercicio: No diferencias significativas frente a placebo en: — Distancia recorrida a los 6 min ($P = 0,50$). — Distancia recorrida de los 9 min ($p = 0,27$).
Colucci (9)	389, con IC y con distancia recorrida a los 6 min: 450-550 m.	5,9%	II: 84-86 III: 16-13 IV: 0-0	Progresión de IC, definida como muerte debida a IC, hospitalización por IC o necesidad de incrementar la medicación para la IC: Reducción del riesgo relativo del 48% ($p = 0,008$). Riesgo relativo de progresión de IC = 0,52 (95% CI 0,32-0,85).
Krum (14)	56, IC, con enfermedad avanzada (con uno de los siguientes síntomas: NYHA clase III o IV, consumo máximo de oxígeno < 14 ml/kg/min, presión pulmonar profunda ≥ 18 mmHg)	12,5%	II: 31,3-24,2 III: 62,5-63,6 IV: 6,3-12,1	Mejoría significativa favorable a carvedilol en la escala de síntomas que se acompañan de un aumento significativo en la distancia recorrida a los 6 min sin que aumente el consumo de oxígeno.
A-NZ* (12, 13)	442, IC con clase I, II o III	6%	I: 30-30 II: 49-59 III: 21-11	Tolerancia al ejercicio y fracción de eyección: La fracción de eyección mejoró de forma significativa en el grupo del carvedilol ($p < 0,001$). No hay diferencias significativas en las pruebas de tolerancia al ejercicio (capacidad máxima y submáxima).
Olsen (15)	60, IC, NYHA II-III	0%	II: 58-44,4 III: 41,6-55,6	Se concluye que carvedilol es bien tolerado por no haber pérdidas en la fase abierta en la que los pacientes recibieron 3,25 mg/12 h de carvedilol.
Quaife (16)	36, IC, NYHA II-III		II: 53,3-42,8 III: 46,6-57,2	Mejora significativa de la fracción de eyección ($p < 0,02$).

no mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio en este tipo de pacientes. Este beneficio podría ser especialmente importante en aquellos pacientes con indicación de calcio antagonistas por patologías concomitantes a la IC (hipertensión y angina).

En el ensayo PRAISE (17) se evaluó el uso de amlodipino frente a placebo, en 1153 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase NYHA III-IV y fracción de eyección menor o igual a 30%, previa estabilización con terapia óptima (diuréticos, digitálicos e IECA). El

objetivo de este estudio fue evaluar el efecto a largo plazo de amlodipino en la morbi-mortalidad de estos pacientes, no encontrándose diferencias con placebo.

Sin embargo, en el análisis estratificado según la causa de disfunción ventricular los resultados difieren. En cardiomiopatía de origen no isquémico, amlodipino mostró un descenso a corto y a largo plazo del riesgo de eventos fatales y no fatales y una reducción de mortalidad por todas las causas. No se observó beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a cardiopatía isquémica.

Tabla 2. PRAISE Trial. Efecto de Amlodipino en la morbi-mortalidad en IC grave (18)

Población	n.º pacientes amlodipino vs placebo	Resultado en estrato combinado	Resultado en estratos individuales
1.153: 732 ICI	362 vs 370	— Eventos fatales o no fatales: RRR 9%, 95% IC -24 a + 10%, p = 0,31	ICI: no diferencias significativas. ICnI:
421 ICnI	209 vs 212	— Mortalidad por todas las causas: RRR 16%, 95% IC - 31% a + 2%, p = 0,07	— Eventos fatales o no fatales: RRR 31%, 95% IC 2 a 51, p= 0,04 — Mortalidad por todas las causas: RRR 46%, 95% IC 21 a 63, p < 0,001

ICI: Insuficiencia cardíaca de origen isquémico. ICnI: Insuficiencia cardíaca de origen no isquémico.

¿Qué grupo de pacientes puede beneficiarse de la administración con amlodipino?

Con el estudio PRAISE queda demostrado que amlodipino no está contraindicado en la IC, ya que no se encontraron diferencias en la morbi-mortalidad frente al grupo de pacientes que tomaban placebo. En base a este resultado tampoco se puede concluir que amlodipino esté indicado en pacientes con IC. Por tanto el grupo de pacientes que puede beneficiarse del tratamiento con amlodipino es aquel que tenga una patología asociada a la IC que indica el uso de un calcioantagonista, por ejemplo hipertensión o angina.

En el ensayo PRAISE se observó que los pacientes con IC de origen no isquémico tratados con amlodipino, presentaban una reducción del riesgo en el desarrollo de eventos fatales o no fatales respecto al grupo tratado con placebo. En base al resultado de este análisis por subgrupos, se está realizando un ensayo clínico (PRAISE II) para evaluar el beneficio de amlodipino en este grupo de pacientes. Hasta que no se publiquen los resultados de este estudio no sabremos el beneficio de amlodipino en el tratamiento de la IC de origen no isquémico.

Losartán

¿Se va a emplear como sustituto de algún fármaco o se va a añadir a la terapia convencional de IC?

La eficacia clínica en pacientes con IC se ha evaluado frente a IECAS. Por tanto, el papel de losartán se plantea como sustituto de los mismos.

¿Ha demostrado una relación beneficio/riesgo superior a los fármacos que va a sustituir?

Hasta el momento, el único ensayo clínico controlado y aleatorizado que evalúa la mortalidad es el ELITE (18) que compara losartán frente a captopril en 722 pacientes con IC de clase II-IV (principalmente tipo II). La variable principal de valoración del estudio es el deterioro de la función renal en la que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Secundariamente se mide mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones por IC. El porcentaje de muerte por todas

las causas es superior en el grupo de captopril con una RRR de 46% (CI: 5%-69%) favorable al grupo tratado con losartán.

Hay que tener en cuenta que el número de muertes en cada grupo en el ensayo ELITE es bastante bajo (17 con losartán frente a 32 con captopril) y que la variable principal de valoración del estudio no es la mortalidad. Por tanto, no parece prudente afirmar que queda demostrado que losartán reduce la mortalidad respecto a captopril en pacientes con IC. No se puede olvidar que el beneficio de los IECAs en la mortalidad en pacientes con IC está ampliamente establecido, por lo que parece prematuro abandonar el uso de los mismos sustituyéndolo por un fármaco de nueva comercialización con el que existe escasa experiencia clínica.

¿El beneficio demostrado es suficiente para considerarlo fármaco de segunda elección?

En la literatura científica hay publicados al menos dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados (19, 20) que comparan la eficacia de losartán frente a enalapril en la evolución de variables clínicas de pacientes con IC. Ambos estudios miden, además de parámetros neurohumorales (norepinefrina plasmática, factor natriurético...), la tolerancia al ejercicio, signos y síntomas clínicos de IC y clase funcional. En el estudio de Dickstein (19) la variable principal de valoración es el empeoramiento de la IC a las ocho semanas, no encontrándose diferencias entre los grupos evaluados. Tampoco se observaron diferencias en otras variables evaluadas (tolerancia al ejercicio, medidas neurohumorales y estado clínico). En el estudio de Lang (20) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre losartán y enalapril en las variables evaluadas (tolerancia al ejercicio, clase funcional, fracción de eyección...) tras 12 semanas de tratamiento.

Los resultados de estos estudios permiten concluir que, al menos a corto plazo, los efectos que producen losartán y enalapril en la capacidad funcional y el estado clínico de los pacientes con IC, son similares.

Hasta el momento se consideraban fármacos de segunda elección, cuando los IECAs estaban contraindicados o no se toleraban, la combinación de hidralazina y dinitrato

de isosorbide (1, 2, 21). Estos fármacos han demostrado disminuir la mortalidad frente a placebo (22). Frente a IECAs, aunque producen una mayor mejoría clínica en algunos parámetros (tolerancia al ejercicio y fracción de eyección), la mortalidad es mayor con hidralazina y dinitrato de isosorbide (23). El principal inconveniente que presentan es su toxicidad con abandonos de tratamiento entre el 18-33% en los ensayos clínicos (21).

No hay ningún ensayo clínico que compare directamente la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide frente a losartán. Por otro lado, hoy por hoy no sería ético la realización de un ensayo de losartán frente a placebo. Por tanto, el clínico debe elegir como alternativa a los IECAs entre hidralazina asociada a dinitrato de isosorbide y losartán. Con los primeros está demostrado la mejoría clínica que producen comparado con placebo y con IECAs y la mejoría del pronóstico de la enfermedad comparado con placebo, aunque se sabe que la supervivencia es menor que la de pacientes tratados con IECAs. También está demostrado que un porcentaje alto de los pacientes no toleran la medicación. Con losartán hay evidencia de mejoría clínica similar a la que producen los IECAs, los resultados hasta el momento parecen indicar una buena tolerancia, pero sólo hay indicios de mejoría en el pronóstico de la enfermedad comparado con IECAs.

¿Qué grupo de pacientes puede beneficiarse del tratamiento con losartán?

Hoy por hoy, losartán es un fármaco con un perfil farmacológico prometedor que está claramente indicado en pacientes que no pueden tomar IECAs ni la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide. El empleo como sustituto de IECAs en lugar de hidralazina y dinitrato de isosorbide también puede plantearse, aunque no está tan avalado por la literatura científica.

En la actualidad hay un ensayo clínico en marcha para evaluar el beneficio de losartán frente a captoprilo en la morbi-mortalidad. El estudio incluye mayor número de pacientes que el estudio ELITE y sus resultados nos permitirán valorar el verdadero efecto de losartán en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca.

También hay un estudio en marcha que compara la asociación de enalapril con losartán frente a enalapril (24). La principal variable de valoración del estudio es la activación del sistema neurohumoral. Secundariamente se medirá calidad de vida y tolerancia al ejercicio. Los resultados de este estudio, aunque no serán determinantes, pueden abrir una nueva línea de investigación para valorar la combinación de losartán e IECAs en eficacia clínica y pronóstico de los pacientes con IC.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Circulation* 1995;92:2764-84.
2. The task force of working group on heart failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-53.
3. The CONSENSUS Trial group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
6. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993;270:2598-601.
7. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994;271:59-63.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn y cols. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
9. Colucci WS, Packer M, Bristow MR y cols. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996;94:2800-6.
10. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD y cols. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE trial. *Circulation* 1996;94:2793-9.
11. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT y cols. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807-16.
12. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:212-8.
13. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-8.
14. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL y cols. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499-506.
15. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: A double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1225-31.
16. Quaipe R, Gilbert EM, Christian PE y cols. Effects of carvedilol on systolic and diastolic left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;78:779-84).
17. Packer et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
18. Pitt B y cols. Randomised trial of losartan versus

- captopril in patients over 65 with heart failure (evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
19. Dickstein K et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:438-45.
 20. Lang RM y cols on behalf of the losartan pilot exercise study investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:983-91.
 21. Baker DW, Konstam MA, Bottorff M, Pitt B. Management of heart failure. Pharmacological treatment *JAMA* 1994;272-1361-6.
 22. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S y col. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
 23. Cohn JN y col. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
 24. Pitt B, Chang P, Grossman W, Dunlay M, Timmermans PB. Rationale, background, and design of the randomized angiotensin receptor antagonist angiotensin converting enzyme inhibitor study (RAAS). *Am J Cardiol* 1996;78:1129-31.