

Etiología y pronóstico de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es un síndrome final en el que terminan muchas enfermedades cardíacas de gravedad y pronóstico diferentes. Nunca debería realizarse el diagnóstico de la cardiopatía de base en este estadio final pues esta situación se asocia a una disminución de la esperanza de vida, por lo que es fundamental la prevención del síndrome, lo que equivale al tratamiento correcto de la cardiopatía causante en fases precoces, incluso asintomáticas.

R. Vivancos Delgado y J.C. Rodríguez Rodríguez^a
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga. ^aMedicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud San Miguel. Torremolinos. Málaga.

La clasificación etiológica de la insuficiencia cardíaca (IC) se puede realizar desde distintos puntos de vista. A continuación vamos a realizar una descripción etiopatogénica¹ y fisiopatológica básica.

Clasificación etiopatogénica

Si alguien experimenta insuficiencia cardíaca, las posibilidades de tener una o más causas son muchas. Algunas de ellas pueden pasar inadvertidas para el paciente.

– *Enfermedad coronaria.* La isquemia miocárdica con mayor o menor grado de necrosis irreversible y miocardio isquémico recuperable (miocardio hibernado) representa un problema clínico continuo en la actualidad. Es muy frecuente la asociación entre IC y cardiopatía isquémica. En el estudio SOLVD^{73,74} de utilidad de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) en insuficiencia cardíaca, 38% de los pacientes tenían angina y 66% habían padecido un infarto agudo de miocardio (IAM). El riesgo de desarrollar IC aumenta dos a tres veces en pacientes con angor y cuatro a seis veces en quienes han padecido un IAM previo. La mayoría de los pacientes con angina y un porcentaje elevado de los que han padecido un IAM previo presentan áreas de isquemia miocárdica activa, lo que contribuye a la disfunción del ventrículo izquierdo mediante el mecanismo bien reconocido de la hibernación miocárdica (áreas hipoperfundidas de miocardio que a pesar de ello se mantienen viables)².

El beneficio de la revascularización consiste en prevenir el deterioro del miocardio sano y/o restaurar la función del miocardio hibernado. Existe evidencia de que la revascularización sería de beneficio en pacientes que presentan angina³ o infarto de miocardio previo.

– *Hipertensión arterial.* La presión de sangre elevada dobla el riesgo de una persona de padecer IC a lo largo de su vida.

– *Valvulopatías.* Degenerativas, reumática, infecciosa (endocarditis bacteriana) o congénita.

– *Miocardiopatías.* Enfermedad primaria o secundaria del músculo cardíaco o inflamatoria (miocarditis). Cualquier tóxico cardíaco (droga o alcohol) aumenta el

riesgo de IC de otras causas o pueden ser el desencadenante exclusivo de la IC por sí mismos, si su consumo es elevado.

– *Cardiopatías congénitas.*

– *Enfermedades del pulmón graves.* Pueden desencadenar un cor pulmonale o empeorar el fallo cardíaco de otras causas.

– *Diabetes.* Las personas con diabetes también tienden a tener sobrepeso, hipertensión y enfermedad coronaria además de su propia enfermedad, lo cual aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Una combinación de cualquiera de los factores anteriormente citados aumenta de forma espectacular el riesgo de sufrir IC a lo largo de la vida. La etiología de la insuficiencia cardíaca puede ser claramente definida en muchos casos por relación causa-efecto, como la presencia de isquemia miocárdica, valvulopatías, miocardiopatías, enfermedades congénitas, etc., mientras que otras veces la relación causa-efecto es sólo probable, como sucede en los pacientes con historia de hipertensión arterial, diabetes o fiebre reumática⁴. No obstante, el factor más frecuente asociado a IC en el estudio de Framingham fue la hipertensión arterial. En segundo lugar, se encuentra la cardiopatía isquémica^{5,6}. Las miocardiopatías dilatadas y las valvulopatías también son causa frecuente de IC.

En todo el mundo la IC es un problema creciente, y se estima que lo seguirá siendo a menos que se logre prevenir su desarrollo mediante el óptimo tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y la prevención de la cardiopatía isquémica, sus dos principales causas en todos los países desarrollados, incluyendo los de Europa, donde la existencia de enfermedad coronaria es la causa más frecuente de IC, normalmente como consecuencia del infarto de miocardio. Entre los pacientes de edad inferior a 75 años⁷ la depresión de la función sistólica es el determinante fisiopatológico más frecuente. Además del control de la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda sigue siendo un factor de riesgo para el desarrollo de la IC⁸. En España existe poca documentación epidemiológica fiable para el análisis de estos datos y puede existir una estimación por debajo de la real debido a la baja precisión de los diagnósticos de alta hospitalaria y certificados de defunción⁹. No obstante, la impresión generalizada y los datos de algunos estudios¹⁰ inducen a pensar que, como consecuencia de la menor incidencia de cardiopatía isquémica, responsable de aproximadamente el 80% de las causas de IC en el mundo, la incidencia de esta enfermedad es menor en nuestro medio que en los países del norte de Europa y en los EE.UU.

Una situación de IC estable o una disfunción latente puede empeorar por distintas circunstancias, que se denominan factores o causas desencadenantes.

Factores desencadenantes

Su identificación es igualmente importante, ya que pueden deteriorar gravemente la función cardíaca de un miocardio sin reservas.

A veces los primeros síntomas de IC pueden aparecer por algunas de estas causas que pueden ser de origen cardíaco, como arritmia o el uso de un fármaco inotropo negativo (bloqueadores beta o algunos antagonistas del calcio y antiarrítmicos), o extracardíaco como son determinadas situaciones clínicas.

1. Situaciones de alto gasto cardíaco: anemia, embarazo, tirotoxicosis que el corazón insuficiente no es capaz de manejar.
2. Aumento de las demandas metabólicas: infecciones o ejercicio físico desproporcionado.
3. Aumento de la presión arterial sistémica (crisis hipertensiva) o pulmonar (tromboembolia pulmonar).
4. Sobrecarga de volumen: aumento de ingestión de Na o perfusión de líquidos excesiva, sobre todo de alta carga oncótica.
5. Sobrecarga catecolamínica: crisis emocionales, fármacos o drogas.
6. Suspensión del tratamiento o incumplimiento de la medicación: quizás sea el factor de agravamiento más frecuente de una IC y sin duda el más desalentador¹¹.

Otro punto de particular interés en la identificación de la causa desencadenante es que su tratamiento y eliminación conducen a un pronóstico más favorable que cuando es sólo la progresión de la causa subyacente la que origina la IC. Cabe hacer mención especial en este apartado a la corrección de la anemia aguda y crónica que muchas veces se desprecia en el tratamiento de estos pacientes. Un estudio demuestra que la corrección agresiva de grados de anemias leves en los pacientes con IC resulta en una espectacular mejoría clínica y una disminución de la mortalidad general y reingresos¹².

Clasificación fisiopatológica

Aquí podríamos hablar de muchos conceptos de utilización práctica irregular y de terminología hemodinámica, pero hay una cierta artificiosidad¹³ en el intento de hacer una clasificación estricta de las formas de IC (tabla 1), ya que aunque puede tener una cierta utilidad clínica dado que el corazón funciona como una unidad, la afección de una parte del sistema incluirá todo el conjunto, incluyendo la activación neurohormonal, clave en el tratamiento actual del síndrome.

En cualquier caso puede haber predominio de los signos clínicos secundarios al aumento de la presión venosa retrógrada, la disnea en la IC izquierda como expresión de aumento de la presión capilar pulmonar, edemas en fallo congestivo severo con fallo derecho

por aumento de la presión venosa central. Puede haber situaciones clínicas graves que provoquen una insuficiencia cardíaca anterógrada (bajo gasto) casi pura con shock cardiogénico (infarto muy extenso o tromboembolia pulmonar masiva), pero no es ése el objeto de este trabajo sino la difusión de conceptos útiles y de mayor difusión en la bibliografía reciente; por eso habría que utilizar en este apartado la acertada diferenciación entre IC con función sistólica deprimida o conservada que empieza a reconocerse en la década de los ochenta¹⁴, actualmente llamada IC diastólica.

La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, y un 70% de los afectados han superado los 60 años¹⁵. Los signos y síntomas de congestión, o las presiones de llenado elevadas, son acompañadas por una fracción de eyección ventricular baja (LVEF) < 45% en aproximadamente el 60% de los pacientes. La IC en presencia de fracción de eyección conservada (LVEF > 45%) acontece en más de un tercio de los pacientes, la mayoría de los cuales presentan > 70 años de edad¹⁶. Este dato de asociación de disfunción diastólica a edad parece ser fiable, el 15% de los afectados con IC diastólica en pacientes < 60 años, el 35% en pacientes de 60 a 70 años, y el 50% en pacientes > 70 años^{17,18}. La mayoría de los ancianos son peor estudiados, un diagnóstico exacto de la presencia y la etiología de IC es más difícil y permanece oculto por otros diagnósticos múltiples¹⁹. La hipertensión sistólica e hipertrofia cardíaca, pérdida de la célula y fibrosis pueden ser las causas más importantes de IC en el anciano y más probablemente puede ser expresión predominante de anomalías de la función diastólica. La etiología de IC también dependerá del origen étnico, estado socioeconómico y situación

geográfica. Es necesario hacer aquí una referencia que puede ser útil en el futuro con los posibles desplazamientos poblacionales desde América latina a España y es la enfermedad de Chagas, aquí inexistente a pesar de ser una auténtica plaga en algunos países de Sudamérica.

El síndrome de IC puede también diferenciarse en cuanto a pronóstico y pautas de actuaciones como un proceso evolutivo con distintos grados de presentación clínica o estadios evolutivos²⁰ (tabla 2).

En el diagnóstico del tipo de IC el ecocardiograma es la técnica de mayor utilidad y disponibilidad en todos los países. La medida de la fracción de eyección por el método Simpson modificado se valida como el más útil²¹, pero necesita una buena definición de los bordes endocárdicos. Este procedimiento es sólo fiable con observadores experimentados. La ecocardiografía tiene buena reproducibilidad ($r = 0,89$) y precisión²² para medir la FEVI ($r = 0,78-0,89$) intraobservador. La reproducibilidad interobservador de la fracción de eyección es peor incluso cuando se usan las mismas técnicas. La función sistólica ventricular izquierda conservada, sin embargo, normalmente se diagnostica bien, implica una fracción de eyección ventricular de más del 45%, normal en ausencia de regurgitación valvular izquierda significante y es constante la normalidad de los diámetros y volúmenes ventriculares.

La función diastólica puede estudiarse de forma razonablemente precisa por Doppler pulsado²³ de flujos y Doppler tisular en los nuevos equipos.

No obstante es útil en estos casos no olvidar medir de forma cuidadosa el tamaño de la aurícula izquierda, lo cual es muy útil si el paciente está en ritmo sinusal²⁴.

TABLA 1
Causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca

Alteraciones de la contractilidad
Enfermedad coronaria, miocardiopatías, déficit proteico-vitamínico
Alteraciones de la precarga
Aumento de la precarga (sobrecarga de volumen)
Insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, cortocircuitos intracardíacos, fistulas arteriovenosas, estados circulatorios hiperdinámicos (anemia, tirotoxicosis)
Disminución de la precarga (restricción al llenado ventricular)
Estenosis mitral, estenosis tricúspide, <i>cor triatriatum</i> , mixoma auricular, taponamiento cardíaco, pericarditis constrictiva, miocardiopatía restrictiva (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis), miocardiopatía hipertrófica
Aumento de la poscarga
Hipertensión arterial, estenosis aórtica, hipertensión pulmonar, estenosis pulmonar, coartación aórtica
Alteraciones de la frecuencia cardíaca
Taquicardias y bradicardias graves

Pronóstico de la insuficiencia cardíaca

El pronóstico global de las enfermedades cardíacas con este síndrome es malo, pero muy diferente dependiendo de la etiología de la enfermedad y del grado de deterioro de la función sistólica medida por la fracción de eyección.

Insuficiencia cardíaca diastólica

Cuando la fracción de eyección está conservada el pronóstico de los pacientes es mejor, pero con mayor mortalidad ajustada al que por edad les correspondería a su biología^{25,26}, este grupo suele ser con más frecuencia ancianos.

La mortalidad anual para IC diastólica se aproxima al 5-8%; la mortalidad por disfunción sistólica oscila entre el 10-15%, y la proporción para los grupos de edad sin enfermedad emparejados se acerca al 1%. En pacientes con IC diastólica, el pronóstico depende de la enfermedad de base. Cuando se excluye la cardiopatía

TABLA 2
Clasificación evolutiva de la insuficiencia cardíaca

TIPO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA	DEFINICIÓN	OBJETIVOS TERAPÉUTICOS
Clase I	Pacientes con riesgo de disfunción ventricular izquierda	Disminución en la progresión de la enfermedad e incremento de la supervivencia
Clase II	Pacientes con síntomas de disfunción ventricular izquierda	Disminución en la progresión de la enfermedad e incremento de la supervivencia
Claase III	Pacientes con síntomas evidentes de fallo cardíaco (disnea, intolerancia al ejercicio)	Disminución en la progresión de la enfermedad, mejoría de los síntomas e incremento de la supervivencia
Clase IV	Pacientes con insuficiencia cardíaca grave potencialmente terminal	Mejoría de los síntomas e incremento de la supervivencia

isquémica, la proporción de mortalidad anual para IC diastólica baja al 2-3%^{27,28}. Otros determinantes de mortalidad incluyen la edad y el diseño de los estudios; el más importante determinante es la edad. La mortalidad a los 5 años en pacientes con IC diastólica es del 25% en pacientes menores de 60 años, del 35% en pacientes entre 60 a 70 años, y del 50% en pacientes mayores de 70 años^{29,30}.

La morbilidad de la IC diastólica es bastante elevada y requiere que el enfermo realice frecuentes visitas ambulatorias e ingresos hospitalarios con gran consumo de recursos sanitarios. La proporción de reingresos al año se acerca al 50%. La proporción de morbilidad es casi idéntica a la de los pacientes con disfunción sistólica^{17,31}.

La mayor parte de nuestro conocimiento actual respecto a los mecanismos del síndrome de IC y el impacto de las terapias refleja la investigación sobre la afección con fracción de eyección baja, aunque hay cada vez más estudios para dilucidar la efectividad terapéutica en la disfunción diastólica^{32,33}, aunque de forma clara no se puede demostrar mejoría sobre la morbimortalidad de estos pacientes con los tratamientos actuales, salvo en la cardiopatía isquémica.

Insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica

Valoración de los datos clínicos

Existe una gran variabilidad de expresión clínica independientemente de la gravedad de la enfermedad. Muchos pacientes con deterioro severo de la función ventricular izquierda no tienen síntomas de IC. En una serie de pacientes con FEVI < 40%, el 20% no tenía criterios clínicos de insuficiencia cardíaca³⁴. En otra, solamente el 42% de los pacientes tenía disnea de esfuerzo, a pesar de que de todos tenían FEVI < 30%³⁵.

Cuando se desarrolla la IC clínica, la disnea de esfuerzo habitualmente es el síntoma más temprano. El tercer ruido es el signo más sensible y se encuentra en el 68%

de los pacientes con FEVI < 30%. Los estertores están presentes en sólo el 37% de los pacientes. Los edemas de miembros inferiores son un signo relativamente inespecífico, común en pacientes sin IC³⁶.

Estudios realizados en pacientes que van a ser sometidos a trasplante cardíaco evidencian que los signos físicos pueden estar ausentes aun con presión capilar pulmonar tan elevada como 35 mmHg³⁷.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que en la evaluación de signos clínicos de IC existe mucha variabilidad intra e interobservador^{38,39}.

La determinación de la función ventricular izquierda es fundamental en el manejo de estos pacientes. La historia, el examen físico, la radiografía de tórax y el electrocardiograma (ECG) muchas veces no permiten distinguir entre disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.

Si no se determina la FEVI, se pueden instituir tratamientos equivocados (p. ej. digoxina en pacientes con función ventricular normal). Por otro lado, el uso de vasodilatadores puede empeorar la condición de un paciente con falla diastólica. No debe privarse de este estudio a los pacientes añosos, por cuanto en este grupo de edad habitualmente es más difícil hacer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, así como determinar si el fallo es sistólico o diastólico.

La FEVI medida por ecocardiograma o isótopos se correlaciona bien con la determinada por ventriculografía angiográfica ($r = 0,88$ y $0,78$, respectivamente)⁴⁰. La ecocardiografía tiene buena reproducibilidad ($r = 0,89$) y precisión para medir la FEVI ($r = 0,78-0,89$)⁴¹.

La FEVI puede ser informada cuantitativamente (p. ej. por el método de Simpson) o cualitativamente (aumentada, normal, o leve, moderada o gravemente reducida). Esto último debería estar limitado a aquellos ecografistas con considerable experiencia, y que, además, puedan comparar periódicamente su estimación visual con un método no ecocardiográfico⁴².

El consenso²⁰ recomienda el empleo de la ecocardiografía, pues permite, además, estudiar la contractilidad

segmentaria y estimar la importancia de eventuales valvulopatías, así como de hipertrofia ventricular izquierda.

En resumen, la sintomatología y los hallazgos clínicos básicos ponen de manifiesto graves limitaciones para el diagnóstico certero de la enfermedad y sobre todo para su pronóstico.

Historia natural

La evolución de los pacientes con IC puede ser muy variada, dependiendo del tipo, gravedad y velocidad de instalación de las alteraciones que la produjeron, de las características de los mecanismos de compensación, de la calidad y adhesión al tratamiento, de la eventual corrección del daño cardíaco estructural y de la interrupción de factores agravantes.

La IC en general, como es sabido, es un síndrome clínico con mal pronóstico^{43,44}, según el estudio de Framingham la mortalidad a los cinco años de la insuficiencia cardíaca era del 62% en varones y el 42% en las mujeres. Un estudio reciente comunitario en Londres⁴⁵ arroja una mortalidad anual de estos pacientes del 34%, incluso un trabajo escocés de buen diseño demuestra que a los 5 años de la primera admisión por IC la enfermedad arroja peor pronóstico que el del cáncer en general⁴⁶.

La mortalidad anual aceptada de los pacientes con IC congestiva sintomática es de aproximadamente un 20% a un año y de un 50% a 4 años, siendo las causas de muerte más frecuentes la descompensación de la IC y la muerte súbita.

Con relación a la gravedad y velocidad de instalación del daño cardíaco que produjo la IC, tienen peor evolución los pacientes con daño valvular agudo frente a daño valvular crónico o el mal pronóstico de quienes sufren de un deterioro importante de la contractilidad en comparación con quienes tienen una contractilidad conservada.

En cuanto a la factibilidad de corregir el daño cardíaco estructural, los ejemplos extremos son las valvulopatías, la mayoría de las cuales pueden ser corregidas de forma adecuada quirúrgicamente con excelente pronóstico, siempre que la función sistólica (fracción de eyeción) esté conservada; en el otro lado del espectro se encuentran las enfermedades con daño miocárdico irreversible, como las miocardiopatías dilatadas o restrictivas.

En cuanto a los mecanismos de compensación cardíaca, existen dos mecanismos importantes: la dilatación y la hipertrofia. La lesión miocárdica altera la función ventricular. El principio de Frank-Starling establece que el grado de tensión telediastólica de la fibra (precarga) dentro de unos límites fisiológicos es proporcional a la función sistólica de la siguiente contracción ventricular. Este mecanismo actúa en situaciones normales y de es-

trés pero en la insuficiencia cardíaca como la función ventricular no es normal, la respuesta es insuficiente. Si la curva de Frank-Starling desciende, la retención de líquidos, la vasoconstricción y una cascada de respuestas neurohumorales dan lugar al síndrome de la insuficiencia cardiaca. Con el tiempo, el remodelado del ventrículo izquierdo (cambio de la forma ovoide normal) con dilatación e hipertrofia compromete aún más la función cardíaca, especialmente durante el esfuerzo físico.

Hace más de tres décadas el patólogo alemán Linzbach describió la dilatación estructural del ventrículo izquierdo⁴⁷ como el sustrato morfológico más frecuente del corazón en la insuficiencia cardíaca congestiva. Más de 30 recientes investigaciones del remodelado ventricular después del infarto de miocardio han comprobado^{48,49} el efecto deletéreo de la dilatación en la cardiopatía isquémica.

Ahora bien, hay pocas investigaciones para determinar la evolución y pronóstico de la dilatación en pacientes con grados incipientes de disfunción ventricular sin otra cardiopatía estructural causal, especialmente infarto de miocardio, pero los datos que se aportan demuestran que la dilatación anormal en cualquier caso es un dato pronóstico de mala evolución⁵⁰.

La dilatación y la hipertrofia pueden ir acompañadas de una mayor rigidez diástólica. En cuanto a la hipertrofia, hay que destacar que grados moderados adecuados que se observa en quienes tienen una sobrecarga de volumen o presión de instalación lenta y de magnitud moderada contribuye a normalizar la tensión parietal y a normalizar la función evitando la aparición de síntomas graves. Pero, al acentuarse la hipertrofia, ésta se acompaña de un deterioro progresivo de la función miocárdica.

Marcadores pronósticos en la insuficiencia cardíaca

Son numerosísimos los marcadores pronósticos⁵¹ para estratificación del riesgo recogidos en la bibliografía y van desde la raza o el sexo hasta las medidas más complicadas detectadas con técnicas diagnósticas muy sofisticadas de los factores neurohormonales.

Desde el estudio de Framingham se ha sugerido que las mujeres tienen un mejor pronóstico que los varones. Este aspecto se ha achacado a distintos medios diagnósticos utilizados o por un deterioro funcional menor en ellas para un mismo grado de síntomas. Recientemente, análisis del estudio CIBIS II⁵² han avalado estos datos; cuando la IC se debe a isquemia, el sexo no discrimina en cuanto al pronóstico. La raza negra tiene peor pronóstico que la blanca; la edad es un marcador pronóstico potente; los mayores de 75 años con IC crónica tienen una morbimortalidad muy elevada (superá el 40% a los 6 meses)⁵³, y la misma clase funcional es un marcador que predice la mortalidad⁵⁴.

Una mayoría de estudios sugiere que una etiología isquémica es peor que una disfunción ventricular idiopá-

tica⁵⁵, aunque existen excepciones. La presencia de diabetes o el abuso en la ingestión activa de alcohol son marcadores de peor evolución. La hipertensión no se ha identificado con un peor pronóstico. Se sabe todavía muy poco del papel de los marcadores genéticos.

La pérdida progresiva de peso, una frecuencia cardíaca elevada en reposo, la presencia de fibrilación auricular crónica^{56,57} (no en el estudio V-Heft, y estudios más recientes también parecen descartar su papel pronóstico independiente en las formas más avanzadas de IC), la hipotensión arterial o un galope ventricular son todos ellos predictores de mal pronóstico.

La concentración plasmática de sodio es un poderoso predictor de mortalidad así como la hipomagnesemia. Los datos de insuficiencia renal y la elevación de las cifras de urea y creatinina plasmática⁵⁸ implican mal pronóstico, e incluso la bioquímica hepática (bilirrubina y transaminasas) y la velocidad de sedimentación son marcadores de mal pronóstico.

Por supuesto la activación neuroendocrina y su detección mediante cualquier técnica entraña un peor pronóstico, como la activación simpática (catecolaminas plasmáticas, actividad simpática refleja o variabilidad de frecuencia), la actividad aumentada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (renina plasmática, niveles de angiotensina II o de cininas), los péptidos natriuréticos⁵⁹ (especialmente el péptido cerebral o PNB) o los valores de endotelina y de diversas citocinas (especialmente el factor de necrosis tumoral en sangre y orina). En el electrocardiograma se han identificado como predictores de mala evolución la presencia de hipertrofia ventricular (sólo en mujeres) o los trastornos de conducción intraventricular (salvo en la etiología isquémica)⁶⁰ o auriculoventricular (P-R largo con QRS ancho). Más discutible parece el promediado de señales o potenciales tardíos para definir el pronóstico de la IC crónica (baja sensibilidad con alta especificidad). La dispersión del QT es otro método de estratificación aunque limitado en los casos de fibrilación auricular o con bloqueo de rama izquierda.

Una alta densidad de ectópicos ventriculares y la taquicardia ventricular no sostenida son marcadores de mal pronóstico, aunque no en todos los estudios. Si las arritmias predicen el tipo de muerte, súbita o por progresión de la IC, sigue siendo un tema debatido. La determinación de variabilidad de frecuencia⁶¹ parece añadir valor pronóstico independiente.

El índice cardiotóraco en una radiografía de tórax es un predictor independiente de supervivencia (se correlaciona bien con el pico de consumo de oxígeno [MVO₂] y no con la fracción de eyección). Los signos de hipertensión venosa pulmonar son buenos predictores de mortalidad.

En la ecocardiografía-Doppler se han descrito numerosos parámetros con capacidad pronóstica^{62,63}. Las di-

mensiones ventriculares, la fracción de eyección, la fracción de acortamiento, la distancia E-septum, el índice de contracción segmentaria, todos ellos han sido buenos índices pronósticos en los pacientes con IC crónica. En los últimos tiempos se ha concedido incluso mayor capacidad pronóstica a los índices diastólicos del llenado mitral por Doppler: así ha surgido el patrón restrictivo como un potente predictor de mortalidad. El tiempo de desaceleración de la onda E del llenado mitral acortado y la relación E/A aumentada son buenos predictores. Parece demostrado que las medidas de función sistólica y diastólica pueden ser aditivas en cuanto a la información suministrada. Medidas del grado de hipertensión pulmonar predicen la morbimortalidad de pacientes con miocardiopatía dilatada. Incluso la presencia de trombo intraventricular, más que predecir riesgo embólico se relaciona con mortalidad. La presencia y gravedad de regurgitación mitral entraña un peor pronóstico.

El valor de la fracción de eyección medida por Nuclear es mejor predictor incluso que su cálculo mediante eco, con excepciones también. En algunos estudios la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) ha demostrado incluso ser mejor predictor que la ergometría con consumo de oxígeno⁶⁴.

No se han descrito buenos predictores de mortalidad entre los pacientes con IC por fallo diastólico. En ellos los síntomas clínicos, la fracción de eyección ni los parámetros de función diastólica son buenos predictores en los escasos trabajos publicados.

Numerosos estudios han demostrado el valor pronóstico independiente de la determinación del MVO₂⁶⁶. Se han hecho numerosos intentos de discriminar entre valores de MVO₂ y gravedad de los pacientes con IC, pero en la actualidad predomina el concepto de que se trata de un continuo espectral sin un valor de corte definido, mientras más bajo sea peor pronóstico. El pico de VO₂ expresado como porcentaje del predicho es un criterio mejor como predictor de morbimortalidad. Los tests de caminar se han correlacionado de forma aceptable con el MVO₂ y tanto el de 6 min⁶⁶ como el test de lanzadera⁶⁷ han demostrado ser mejores predictores de episodios a medio-largo plazo que el grado clínico funcional. Estos tests de ejercicio representan mucho mejor la situación de los pacientes y tienen mejor capacidad pronóstica que el grado funcional⁶⁸.

El perfil hemodinámico invasivo en reposo en la IC ha demostrado ser predictor de episodios (presión de aurícula derecha, diastólica de la arteria pulmonar, capilar pulmonar venoso [CPV], volumen sistólico y gasto cardíaco). Sin embargo, la respuesta hemodinámica al tratamiento puede ser incluso de mayor valor (respuesta del CPV a los vasodilatadores o de las resistencias pulmonares al nitroprusiato). Lo mismo ocurre con la respuesta del gasto al ejercicio o las modificaciones en CPV. El

valor de la biopsia endomiocárdica no queda claro: sus resultados son muy cuestionables como valor pronóstico. Como se puede comprobar, son muchos los marcadores enumerados, aunque la significación de cada uno de ellos puede ser muy diferente. Además muchos pueden estar íntimamente relacionados. Por otro lado, un marcador puede tener valor a corto plazo y perderlo a medio o largo plazo, o al revés. La importancia de cada laboratorio o la recogida de datos por cada grupo, definiendo criterios de forma diferente, puede influir en la validación o no de un determinado marcador.

En la práctica clínica⁶⁹ compartimos la opinión de que la severidad de los síntomas (grado funcional de la New York Heart Association [NYHA]), el valor de la fracción de eyección y la etiología de la enfermedad son buenos y útiles marcadores pronósticos. Añadir simples variables bioquímicas como la creatinina y el sodio sérico pueden mejorar la información anterior. Aunque todo ello entraña dificultades: por ejemplo, un paciente en grado funcional III sin diuréticos puede tener un mejor pronóstico que un paciente en grado II con 40 mg diarios de torasemida. Las medidas ecocardiográficas sencillas son herramientas fácilmente disponibles y que deben incorporarse al arsenal pronóstico del paciente con IC. Los tests de caminar deberían incorporarse con mayor asiduidad a la práctica clínica. Sin embargo, y pese a todo, en atención primaria deberían definirse con precisión al menos los parámetros que le indiquen al médico a quién enviar a la consulta especializada. Aquí, la historia, la exploración cuidadosa, la radiografía de tórax y el ECG serían elementos imprescindibles para este menester. Probablemente el cardiólogo precise otros parámetros más sensibles para determinar cuándo se requiere cirugía de revascularización o se precisa trasplante. Lo que sí parece claro es que la suma de factores y no uno, por sofisticado que sea, será lo que mejor defina el pronóstico de estos pacientes. Así, la información clínica (situación funcional, test de caminar), los parámetros ecocardiográficos (tanto sistólicos como diastólicos) y quizás alguna variable bioquímica (natremia o niveles de péptido atrial natriurético [PNB]) serán en el futuro los que mejor predigan qué puede ocurrir con nuestros pacientes.

Aportación terapéutica en la modificación de la historia natural

Parece claro que a partir de los ensayos clínicos de prevención o tratamiento de la IC: V-Heft II⁷⁰, CONSENSUS⁷¹, SOLVD (enalapril)^{72,73}, SAVE (captopril)⁷⁴ AIRE (ramipril)⁷⁵ y TRACE (trandolapril)⁷⁶, han confirmado que los IECA son eficaces en la reducción de la mortalidad, la prevención de la dilatación ventricular (remodelado ventricular), la prevención de las recaídas

y en la reducción de la frecuencia de reingresos hospitalarios⁷⁷. El pronóstico en cuanto a mortalidad de algunos pacientes con IC ha mejorado. Incluso habría que admitir que el pronóstico de los pacientes incluidos en los grupos placebo de tales ensayos ha mejorado también. Esta afirmación parece más cierta cuanto más reciente sea el ensayo al que nos refiramos. Esta situación refleja que el grupo placebo se «beneficia» de tratamientos que ya han demostrado su eficacia y de los cuales no se puede prescindir en los criterios de inclusión. Así, los últimos ensayos con ARA II no excluye a los pacientes que toman IECA o bloqueadores beta, fármacos con beneficio evidente en cuanto a morbimortalidad. Pero la cuestión principal sería, ¿el pronóstico vital de la población general con IC ha mejorado realmente?

Para responder a esta cuestión, primero tendríamos que plantearnos si los pacientes incluidos en los ensayos representan a los de la población general con IC. Esto no es así ni mucho menos. Un dato interesante es que los pacientes incluidos en los ensayos, además de ser de menor edad, no tener la morbilidad que presentan los de la población general y ser predominantemente masculinos, son además pacientes con IC crónica que no han presentado episodios agudos en los 2-3 meses precedentes^{78,79}. Sin embargo, son precisamente los pacientes con IC de reciente comienzo o los que han tenido una inestabilización reciente de su proceso los que en los 3 meses siguientes presentan una mayor mortalidad y un peor pronóstico^{80,81}. Por tanto, admitiendo que la población incluida en los ensayos clínicos con nuevos fármacos está realmente mejorando su pronóstico, cabrían serias dudas de que esté ocurriendo lo mismo en la comunidad general con IC. Entre otras cosas y como hemos visto porque no se trata del mismo tipo de pacientes.

¿Se excluye de los ensayos clínicos a los pacientes con peor pronóstico? Este aspecto podría ser discutible, los pacientes de la población general son mayores (peor pronóstico) y tienen mayor morbilidad, pero también los pacientes de los ensayos tendrían síntomas más graves y peor función VI (ejemplos en el AIRE y TRACE). Lo uno podría compensar lo otro. Sin embargo, interviene otro nuevo factor que se debe tener en cuenta, y es que cada investigador tiene una tendencia particular al reclutar a pacientes para los estudios y da la casualidad de que se escoge generalmente a los de menor riesgo.

Al margen de si son los mismos pacientes o no los incluidos en los ensayos y los de la población general con insuficiencia cardíaca, y admitiendo que los incluidos en los ensayos mejoran claramente su pronóstico, el problema sigue siendo si ha mejorado también el pronóstico de la población general con insuficiencia cardíaca. Los datos reflejados en los estudios centrados en

la comunidad no reflejan ese beneficio, principalmente porque ni siquiera tienen todos prescritos IECA, a pesar de la evidencia favorable. Si los cardiólogos han asumido el papel favorable de estos fármacos y los emplean en un 80-90% de sus pacientes, no ocurre lo mismo en atención primaria^{82,83}. Datos del estudio Improvement, que se realiza en España, así lo atestiguan con respecto al manejo de IECA, y todavía peor en el caso de los bloqueadores beta. Pero quizás sea incorrecto pensar que la comunidad no se beneficia de estos tratamientos. Los nuevos tratamientos siempre llevan un retraso en su «incorporación» al arsenal terapéutico convencional. Y no debemos olvidar que sólo un 20% de la población médica realiza sus prescripciones basadas en la evidencia científica proveniente de ensayos clínicos avalados⁸⁴. El grupo de Troughton et al⁸⁵ aleatorizó a pacientes con IC a tratamiento guiado por parámetros clínicos estándar o tratamiento guiado por valores neurohormonales. Estos autores demostraron que el tratamiento basado en niveles de péptido natriurético cerebral supuso una significativa reducción en los episodios cardiovasculares totales frente al otro grupo. De forma similar, existen datos objetivos de mayor beneficio de los bloqueadores beta en los pacientes con mayores valores plasmáticos neurohormonales o de valores de renina para el caso de los IECA^{86,87}.

Podríamos concluir en cuanto al pronóstico sobre mortalidad en pacientes con IC crónica que los resultados son favorables, pero todavía para segmentos de población restringidos, y no para la mayoría de los pacientes de la comunidad con IC.

En cuanto a los reingresos hospitalarios de los pacientes con insuficiencia cardíaca quizás no hayamos avanzado demasiado, la tasa de reingresos en los primeros 6 meses que siguen al alta se acerca al 50%⁸⁸. Existen pocos parámetros que definen a la población que va a reingresar entre los pacientes de edad avanzada⁹⁰, pero el abandono de la medicación en personas con menor apoyo del entorno y que no comprenden bien las instrucciones de sus médicos podría ser un factor importante⁹¹.

Bibliografía

1. The Causes of Heart Failure. American Heart Association Guidelines 2001. Disponible en: <http://www.americanheart.org/>.
2. Rahimtoola S. The hibernating myocardium. Am Heart J 1989;117:211-21.
3. Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. JAMA 1994;272:1528-34.
4. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure. The Framingham Study. N Engl J Med 1971;285:441.
5. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. Circulation 1993;88:107-15.
6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham heart study. J Am Coll Cardiol 1993;32:A6-A13.
7. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. Am Heart J 1990;120:1538-40.
8. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997;18:208-25.
9. Rafael Masia R, Sala J, Marrugat J, Roure J, Cosin-Aguilar J. The management of heart failure in Spain. Eur J Heart Failure 2000;2:341-4.
10. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masia R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Girona, Spain, 1990-1992. Int J Epidemiol 1998;27:599-604.
11. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: High-output heart failure; Pulmonary edema. En: Braunwald E, editor. Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997; p. 445-70.
12. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The Effect of Correction of Mild Anemia in Severe, Resistant Congestive Heart Failure Using Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron: A Randomized Controlled Study. J Am Coll Cardiol 2001;37:1775-80.
13. Braunwald E. Pathogenesis of heart failure: Then and now. Medicine 1991;70:68.
14. Soufer R. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. Am J Cardiol 1984;55:1031-6.
15. Thom TJ, Kannel WB. Congestive heart failure: epidemiology and cost of illness. Dis Manage Health Outcomes 1997;1:75-83.
16. Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM, Evans JM, Jacobsen SJ, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998;98:2282-9.
17. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999;33:1948-55.
18. McAlister FA, Teo KK, Taher M, Montague TJ, Humen D, Cheung L, et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. Am Heart J 1999;138:87-94.
19. Remme JW, Swedberg K. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology*. Co-chairmen: Willem J. Remme, Karl Swedberg.
20. ACC/AHA Practice Guidelines. ACC/AHA. Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association. 2001. Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the Heart Failure Society of America.
21. Oterstad JE, Froeland G, St. John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. Eur Heart J 1997;18:507-13.
22. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography. Circulation 1997;95:1686-744.
23. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography. Circulation 1997;95:1686-744.
24. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998;19:990-1003.
25. Stefanadis C, Dernellis J, Outouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. Eur Heart J 2001;22:22-36.
26. Setaro JF, Soufer R, Remetz MS, Perlmuter RA, Zaret BL. Long-term outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic left ventricular performance. Am J Cardiol 1992;69:1212-6.
27. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525-33.

28. Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, Gersh BJ, Kennedy JW. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:377-82.
29. Brogan WC III, Hillis LD, Flores ED, Lange RA. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992;92:627-30.
30. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
31. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981-6.
32. Natale E, Tubaro M, Di Marcotullio G, Celli P, Carelli M, Malinconico U, et al. The effect of verapamil on left ventricular remodeling and diastolic function after acute myocardial infarction (the Verapamil Infarction Study on Remodeling and Relaxation-VISOR). *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:315-24.
33. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *Charm-Programme Investigators. J Card Fail* 1999;5:278-82.
34. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steinbart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left-ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-12.
35. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, Segal BL, Kane SA. Reliability of bedside evaluation in determining left-ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:417-20.
36. Harlan W, Oberman A, Grimm R, et al. Congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977;86:133-8.
37. Stevenson L, Perloff J. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
38. Gadsboll N, Hoilund-Carl森 PF, Nielsen GG, Berning J, Brunn NE, Stage P, et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest x-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J* 1989;10:1017-28.
39. Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987;91:870-3.
40. Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL, Martin RP. Two-dimensional echocardiographic measurement of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J* 1982;104:136-44.
41. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left-ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60:760-6.
42. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984;54:778-82.
43. Ho KL, Anderson KM, Kannell WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset congestive heart failure in the Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
44. Oxenham H, Sharpe N. Prognostic stratification in heart failure: what's the point? *Eur Heart J* 2000;21:1815-6.
45. Suresh V, Wood DA, Coates AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Prognosis of heart failure. A population based study of the outcome in incident cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:A218.
46. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JVJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001;3:315-22.
47. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol* 1960;5:370-82.
48. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
49. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993; 87:755-63.
50. Vasan R, Larson M, Benjamin E, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336: 1350-5.
51. Cowburn PJ, Cleland JC, Coats AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:696-710.
52. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex Differences in the Prognosis of Congestive Heart Failure: Results From the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001;103:375-80.
53. Taffet GE, Teasdale TA, Bleyer AJ, Kutka NJ, Luchi RJ. Survival of elderly men with congestive heart failure. *Age Ageing* 1992;21:49-55.
54. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:546-70.
55. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohen J. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;51:831-6.
56. Middlekauf H, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 1991;84:40-8.
57. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238-45.
58. Hillege HL, Girbes AR, Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-10.
59. Wijbenga AA, Balk AH, Jonkman FA, Boomsma F, Simoons ML, Veld AJ. Relation of atrial natriuretic peptides to left ventricular systolic and diastolic function in heart failure. *Eur J Heart Failure* 1999;1:51-8.
60. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Piepoli MF, Coats AJ. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.
61. Soejima K, Akaishi M, Oyamada K, Mitamura H, Ogawa S. Age-adjusted heart rate variability as an index of the severity and prognosis of heart failure. *Jpn Circ J* 2000;64:32-8.
62. Madsen BK, Videbaek R, Stokholm H, et al. Prognostic value of echocardiographic in 190 patients with chronic congestive heart failure. *Cardiology* 1996;87:250-6.
63. Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, Thomas JD, Marwick TH. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:132-9.
64. Di Salvo TG, Athier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-53.
65. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
66. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1986;292:653-5.
67. Morales F, Martínez A, Méndez M, Agarrado A, Ortega F, Fernández J, et al. A shuttle walk test for assessment of functional capacity in chronic heart failure. *Am J Heart* 1999;138:291-8.
68. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Neri Serneri GG. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2000;2:273-80.
69. Martínez A, Barón G, Arjona JD, Ortiz A, Martínez Morentín E, Villa M, et al. Pronóstico de la insuficiencia cardíaca: Nuevos Tratamientos y nuevos marcadores. *Revista de la Sociedad Andaluza de Cardiología* 2001.
70. Cohn JN, Archivald 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;314:1547-52.

71. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
72. 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;325:293-330.
73. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
74. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
75. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence on heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
76. The TRACE Study Group. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study: rationale, design, and baseline characteristic of the screened population. *Am J Cardiol* 1994;73:44-50C.
77. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología 2000.
78. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
79. The Best Steering Committee. Design of the Betablocker Evaluation Survival trial (BEST). *Am J Cardiol* 1995;75:1220-3.
80. Cleland JG, Clark A. Has the survival of the heart failure population changed? Lesson from trials. *Am J Cardiol* 1999;83: 112d-9d.
81. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-10.
82. Horne R, Coombes I, Davies G, Hankins M, Vincent R. Barriers to optimum management of heart failure by general practitioners. *Br J Gen Pract* 1999;44:353-7.
83. Horan M, Barrett F, Mulqueen M, Maurer B, Quigley P, McDonald KM. The basics of heart failure management: are we being ignored? *Eur J Heart Fail* 2000;1:101-5.
84. Mundosalud. Suplemento de Salud del diario El Mundo. 10 de diciembre de 2001.
85. Troughton R, Frampton C, Yandle T, Espiner E, Nichols M, Richards A. Treatment of heart failure guided by plasma natriuretic peptide concentrations. *Lancet* 2000;335: 1126-30.
86. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischaemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:786-92.
87. Lim P, MacFadyen R, Struthers A. Is there a role for renin profiling in selecting chronic heart failure patients for ACE inhibitor treatment? *Heart* 2000;83:257-61.
88. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
89. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI Section of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, the Section of Chronic Disease Epidemiology, School of Epidemiology and Public Health, and the Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven; Yale-New Haven Hospital Center for Outcomes Research and Evaluation; Qualidigm, Middletown.
90. Conn. Predictors of Readmission Among Elderly Survivors of Admission With Heart Failure. *Am Heart J* 2000;139:72-7.
91. Comunicado de Prensa de los Dres. Conchte y Lobos. Mundosalud. Suplemento de Salud del diario El Mundo. 6 de noviembre de 2001.