

Factores pronósticos en la insuficiencia cardíaca

J. Osca Asensi^a y A.J. Cuéllar de León^b

^aEspecialista en Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^bEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad Medicalizada de Emergencias de Motilla del Palancar. Cuenca.

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública cada vez más relevante y uno de los mayores retos sanitarios para el nuevo siglo. Constituye una entidad patológica fundamental en el conjunto de las enfermedades cardiovasculares, que engloba componentes hemodinámicos, neuroendocrinos y congestivos.

De entre las características clinicodemográficas, las determinaciones bioquímicas y neurohumorales y las distintas pruebas complementarias (electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma, cardiología nuclear, prueba de esfuerzo y hemodinámica) utilizadas en el diagnóstico y valoración de la insuficiencia cardíaca, los indicadores que se han revelado más fiables como predictores del pronóstico han sido: la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la liberación cardíaca y concentración plasmática de norepinephrine, el péptido natriurético cerebral (BNP), el consumo de oxígeno máximo (VO₂max), la edad y la presencia de arritmias ventriculares sintomáticas.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, factores pronósticos.

Cardiac failure is an increasingly more relevant health care problem and one of the greatest health care challenges for the new century. It constitutes a fundamental disease entity in the combination of cardiovascular diseases, which include hemodynamic, neuroendocrine and congestive components.

Among the clinical-demographic characteristics, the biochemical and neurohumoral measurements and the different complementary tests (electrocardiogram, chest X-ray, echocardiogram, nuclear cardiology, stress test and hemodynamic test) used in the diagnosis and assessment of cardiac failure, the indicators that have been revealed as the most reliable as predictors of the prognosis, have been: left ventricle ejection fraction, cardiac release and norepinephrine plasma concentration, BNP, VO₂max, age and presence of symptomatic ventricular arrhythmias.

Key words: cardiac failure, prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye en la actualidad una entidad patológica fundamental en el conjunto de las enfermedades cardiovasculares. En países occidentales es un problema de salud pública cada vez más importante, causa una gran morbilidad y consume una proporción muy significativa del gasto sanitario¹.

La prevalencia actual de la IC se calcula entre un 0,4% y un 2%²⁻⁴. Basándose en las tendencias actuales y mediante modelos simulados, se ha calculado un aumento del 200% en la prevalencia de IC para el siglo XXI⁵. Las causas para este marcado incremento han sido atribuidas al envejecimiento progresivo de la población, a la mejora en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, con un mayor porcentaje de pacientes que sobreviven al daño miocárdico inicial, y a la mayor supervivencia de los pacientes con IC crónica.

Además, la IC se asocia a una elevada morbilidad a pesar de los avances que se han producido en su manejo y tratamiento. Tras el diagnóstico de la enfermedad, la mitad de los pacientes fallecerán en los 4 años siguientes

Correspondencia: A.J. Cuéllar de León.
C/Fernando Pastor, 17
16200 Motilla del Palancar. Cuenca.
Correo electrónico: ab.cuellard@comv.es

Recibido el 13-06-03; aceptado para su publicación el 11-11-03.

al mismo y, en los casos más graves, la mitad morirá en el año siguiente al diagnóstico¹. Por todo ello, la IC constituye un problema de salud pública cada vez más relevante y uno de los mayores retos sanitarios para el nuevo siglo.

FACTORES PRONÓSTICO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En la IC se han identificado un gran número de factores relacionados o indicadores de su pronóstico. De entre ellos, algunas variables aparecen de forma constante en la literatura como importantes predictores pronóstico al haber demostrado su capacidad para identificar una mayor mortalidad en diversos análisis univariados y multivariados.

Características clinicodemográficas

Los estudios Framingham⁶ y NHANES⁴ concluyeron que las mujeres tenían un mejor pronóstico que los hombres con una mortalidad a los 5 años del 25% y el 38%, respectivamente, en el Framingham y con una mortalidad a los 10 años del 36% y el 49,8%, respectivamente, en el NHANES. La tasa ajustada de mortalidad fue mayor, también, en el sexo masculino. Sin embargo, estudios posteriores no han encontrado idénticos resultados. De esta forma, al analizar la IC de causa isquémica, se ha observado cómo el valor pronóstico del sexo es escaso^{7,8}. Se ha especulado que el mejor pronóstico de las mujeres con IC residiría en los casos cuya etiología no es isquémica y que probablemente estaría relacionado con un menor grado de disfunción sistólica en las mismas⁷. Sin embargo, para Cowburn et al⁹ cuando se contabilizan otras variables de confusión, el sexo poseería un escaso valor como predictor pronóstico independiente.

La incidencia y prevalencia de la IC aumenta con la edad y se ha identificado cómo los pacientes con mayor edad presentan un peor pronóstico^{7,8,10}. Tanto en los estudios NHANES⁵ como en el Framingham⁶, la edad fue uno de los predictores pronóstico más importante. Según datos del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos, la mortalidad por IC para el segmento de edad entre 75 y 84 años duplicó a la encontrada entre los 65 y 74 años, y en el de edad superior a los 85 años la mortalidad fue varias veces superior¹¹.

El estadio funcional según la clasificación de la *New York Heart Association* (EF de la NYHA) (tabla 1) se ha asociado, de forma consistente, con el pronóstico en la IC y ha sido identificado en la literatura como uno de los principales factores predictores de la evolución de los pacientes con IC^{7,8,12-14}. El principal problema del EF de la NYHA en la estratificación pronóstica es que para un estadio funcional dado, la mortalidad varía ampliamente. Tal variación es una consecuencia probable de la naturaleza subjetiva de la valoración de la NYHA, lo que puede limitar su capacidad pronóstica. Otras manifestaciones clínicas de la IC relacionadas con un peor pronóstico han sido la presencia de síncope^{15,16} por su asociación con la muerte súbita y la existencia de angina⁸ al implicar la existencia de miocardio isquémico en riesgo.

Tabla 1. Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca de la *New York Heart Association* (NYHA)

Clase	Clínica	Limitación funcional
I	La actividad física habitual no produce disnea	Sin limitación funcional
II	Disnea con la actividad física habitual	Limitación funcional ligera
III	Disnea a pequeños esfuerzos	Limitación funcional moderada
IV	Disnea a mínimos esfuerzos o de reposo	Limitación funcional grave

Inicialmente, la mayoría de los estudios concluyeron que los pacientes con IC de origen isquémico presentaban un peor pronóstico frente a aquéllos con IC no isquémica. Estudios posteriores no han encontrado diferencias en la mortalidad sufrida por los pacientes con IC de causa isquémica y la del resto. Así, el ensayo SOLVD¹⁷ no mostró una diferencia en el pronóstico de los pacientes con o sin cardiopatía isquémica. Por todo ello, la influencia de la etiología de la IC en su pronóstico continúa siendo un motivo de debate.

La existencia de enfermedad arterial periférica se ha asociado a un peor pronóstico⁸. También la presencia de diabetes mellitus fue un predictor independiente de mortalidad en el estudio y registro SOLVD¹⁸ tanto para los pacientes que recibieron enalapril como placebo.

Finalmente, otros factores demográficos como la duración de los síntomas, la historia de consumo alcohólico o tabáquico, la historia de hipertensión, antecedentes de cirugía de revascularización aortocoronaria, cirugía valvular previa, obesidad, disfunción renal, o la presencia de un tercer ruido en la auscultación cardíaca, no han demostrado ser unos importantes predictores pronóstico¹¹.

Determinación bioquímica sanguínea

La concentración plasmática de sodio se halla inversamente relacionada con la actividad plasmática de la renina y se ha asociado fuertemente a una mayor mortalidad¹⁹⁻²¹, incluso tras ajustar por otras variables hemodinámicas. También la hipocaliemia se ha asociado a un peor pronóstico en análisis univariados²². Tanto la hipomagnesemia²³, al asociarse a un incremento en las arritmias ventriculares, como la hipermagnesemia, presente en pacientes con síntomas intensos y mayor activación neurohumoral, se han relacionado con una mayor mortalidad⁹.

La elevación plasmática de urea y/o creatinina predice un peor pronóstico^{12,21,24}, dada su asociación con alteraciones electrolíticas, hipotensión arterial y/o una mayor activación neurohumoral. Las anomalías en las pruebas de función hepática también se han relacionado con una mayor mortalidad²⁵.

Marcadores de activación neurohumoral

Los marcadores de activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), es decir, la actividad plasmática de la renina, la angiotensina II y la aldosterona, han mostrado ser buenos predictores univariados y, en menor

medida, predictores multivariados de una peor evolución¹¹.

El nivel plasmático de noradrenalina resultó ser un potente predictor pronóstico en los estudios V-HeFT I y II^{26,27}, así como en el CONSENSUS²⁸, de forma independiente de la fracción de eyección y otras variables. La liberación de noradrenalina desde la terminal sináptica (*spillover*) tendría, según los resultados de un pequeño ensayo, aún un mayor poder predictivo de mortalidad²⁹. En cualquier caso, la mayor facilidad en la obtención de la concentración plasmática de noradrenalina hace que sea una determinación más lógica en la valoración pronóstica de los pacientes con IC. Otra medida de la actividad simpática/parasimpática sería el estudio de la variabilidad cardíaca, aunque su valor como predictor de mortalidad parece ser inferior al de la noradrenalina plasmática^{30,31}.

Los péptidos natriuréticos auricular (ANP) y cerebral (BNP) se han identificado como excelentes predictores pronóstico en la IC, fundamentalmente el BNP dado su origen ventricular. Su capacidad pronóstica es además superior al de otros marcadores neurohumorales como la noradrenalina e independiente de las mediciones de la función cardíaca y estadio funcional. Junto al BNP y ANP sus precursores biológicos, pro-ANP y N-BNP, han mostrado resultados similares a los de las moléculas que originan con unas características biológicas especiales y una importante capacidad pronóstica³²⁻³⁶.

Las citocinas factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 se hallan elevadas en los pacientes con IC, en especial en aquellos con caquexia cardíaca, y presentan un importante papel en la fisiopatología de la IC. La determinación de una concentración plasmática elevada se ha relacionado con una peor evolución, aunque estos resultados no son tan evidentes como para otros factores neurohumorales³⁷⁻⁴⁰.

Los pacientes con IC presentan un incremento en los niveles plasmáticos de las endotelinas. Esto último se ha correlacionado positivamente con la presión en la arteria pulmonar, la resistencia pulmonar y con el EF de la NYHA^{41,42}. La concentración plasmática de la endotelina-1 sería un marcador de disfunción ventricular izquierda y presenta un importante poder como predictor pronóstico⁴³. La "gran endotelina-1", precursor biológicamente inactivo de la endotelina-1, ha mostrado ser un indicador pronóstico valioso en la IC de forma independiente de otras variables hemodinámicas, clínicas y bioquímicas⁴⁴.

Otros muchos factores han sido, también, relacionados con una mayor mortalidad como la molécula-1 de adhesión celular (ICAM-1), neuropéptido-Y plasmático, vasopresina y troponina T. Sin embargo, su valor pronóstico no ha sido aún probado¹¹.

Marcadores electrocardiográficos

Son varios los artículos en los que se ha relacionado la fibrilación auricular con una mayor mortalidad^{10,45}. A pesar de ello, en el ensayo V-HeFT no demostró incrementar de forma significativa la morbilidad. Estudios re-

cientes han concluido que la fibrilación auricular no es un marcador pronóstico importante, al menos en la IC avanzada⁴⁶.

La existencia de criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda marcó una peor evolución en las mujeres, pero no en los hombres incluidos en el estudio Framingham⁶.

Otros marcadores electrocardiográficos como la existencia de un trastorno en la conducción intraventricular (en especial la asociación de PR largo y retraso en la conducción intraventricular con una suma total superior a 375 mseg⁴⁷), la implantación de marcapasos, la presencia de potenciales tardíos o la dispersión del QTc, no han mostrado ser importantes predictores pronóstico en la IC, al predecir una peor evolución en tipos concretos de cardiopatías y no en otros¹¹.

Desde el estudio Framingham, la muerte súbita se considera como una manifestación frecuente de la IC, estimándose que entre un tercio y la mitad de los pacientes con IC fallecen de muerte súbita⁴⁸. El porcentaje de pacientes que fallecen por muerte súbita es inversamente proporcional al EF de la NYHA, de forma que es máximo en pacientes en clase II y mínimo en clase IV. Los enfermos con arritmias ventriculares sintomáticas presentan el mayor riesgo para sufrir una muerte súbita^{26,49}. No obstante, existen dudas sobre el papel pronóstico de la presencia de una elevada frecuencia de extrasístoles ventriculares, dobletes ventriculares o la aparición de rachas no sostenidas de taquicardia ventricular en el estudio Holter. Dichas variables han mostrado identificar los pacientes con una mayor mortalidad en la mayoría de los estudios^{20,50-52} pero no en todos⁵³. Por otro lado, es controvertido si la presencia de arritmias predice el modo de fallecimiento, en concreto, un mayor riesgo de sufrir muerte súbita⁵⁴, o más bien representaría la consecuencia natural del grado de deterioro del ventrículo izquierdo.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca, índice del equilibrio autonómico, ha mostrado ser un buen indicador pronóstico en la IC⁵⁵⁻⁵⁷, aunque no todos los estudios apoyan esta conclusión⁵⁸. La sensibilidad de los barorreceptores ha mostrado tener cierto valor pronóstico que desaparece en análisis multivariados⁵⁹. Finalmente, los estudios electrofisiológicos no han demostrado poseer un papel significativo en la estratificación pronóstica del enfermo con IC. Así, la inducción de taquicardia ventricular durante la estimulación programada no altera el pronóstico del paciente⁶⁰.

Radiografía de tórax

El índice cardiorádico se comportó como un importante marcador pronóstico en los ensayos V-HeFT y presentó una capacidad predictiva de mortalidad superior a la ofrecida por el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo y de forma independiente a la función ventricular izquierda²⁶. La presencia de signos congestivos en la radiografía torácica también se ha comportado como un predictor pronóstico en análisis multivariados^{61,62}.

Parámetros ecocardiográficos

Las medidas ecocardiográficas de la función sistólica han mostrado poseer una importante información pronóstica. De hecho, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es uno de los predictores pronóstico más consistentes de la literatura^{13,26,63-65}. Otras mediciones como la fracción de acortamiento, diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, distancia del punto E al septo y el índice de contractilidad regional se han identificado como otros factores predictores de evolución en diferentes trabajos⁹.

En pacientes con IC moderada, la FEVI es un potente predictor pronóstico, con una mayor mortalidad para los pacientes con una fracción de eyección inferior al 35%²⁶. Sin embargo, su capacidad discriminativa disminuye en los pacientes con IC avanzada (clases funcionales III y IV). Así, en el CONSENSUS²⁸ (en el que se incluyeron pacientes en EF IV), la FEVI no predijo la evolución de los pacientes que recibieron enalapril. Una razón expuesta para explicar por qué la FEVI se muestra como un predictor pronóstico en unos estudios y no en otros, señala que en aquellos donde se incluyeron un rango amplio de fracciones de eyección (10%-45%) la FEVI mantendría una capacidad predictiva que se perdería en los estudios que incluyeron un rango menor de fracciones de eyección (15%-25%)¹¹.

Además, la evolución temporal de la FEVI es un fuerte predictor pronóstico. En concreto, en los ensayos V-HeFT I y II los pacientes que presentaron una recuperación en la FEVI durante el seguimiento tuvieron una mejor evolución que aquellos que no la mejoraron o incluso la empeoraron⁶⁶. De acuerdo con estos resultados, en el CIBIS-1⁶⁷ el bisoprolol tuvo un efecto adverso sobre la evolución de los pacientes que mostraron un deterioro en la fracción de acortamiento tras 5 meses de tratamiento, pero mejoró la supervivencia en aquellos enfermos que presentaron un incremento en la FEVI.

La masa ventricular izquierda, reflejo del engrosamiento patológico que caracteriza la IC, es otro parámetro propuesto como indicador de mala evolución. En el SOLVD, la masa ventricular izquierda fue un predictor de muerte y reingreso por causa cardiovascular más fuerte que la FEVI⁶⁸.

Las medidas de la función diastólica han mostrado también una capacidad para discriminar una mayor mortalidad y, en concreto, la presencia de un patrón de llenado del ventrículo izquierdo tipo restrictivo se asocia a un peor pronóstico⁶⁹. La coexistencia de signos de disfunción sistólica y diastólica presentaría un impacto negativo aditivo sobre el pronóstico de los pacientes. Rihal et al⁷⁰ describieron cómo aquellos pacientes con FEVI inferior al 25% y con tiempo de desaceleración de la onda E inferior a 130 mseg mostraron una supervivencia a dos años sólo del 35% comparado con el 72% en el grupo de pacientes con FEVI inferior al 25% pero con tiempo de desaceleración superior a 130 mseg. Los pacientes con una FEVI superior al 25% presentaron una supervivencia a dos años superior al 95% independientemente del tiempo de desaceleración.

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos pronóstico en insuficiencia cardíaca

Medidas de la función sistólica
Fracción de eyección*
Fracción de acortamiento*
Diámetro telesistólico
Diámetro telediastólico
Distancia del punto E al septo
Índice contractilidad regional
Medidas de la función diastólica
Patrón de llenado del VI tipo restrictivo*
Tiempo de desaceleración de la onda E
Otros parámetros
Presión sistólica de la arteria pulmonar aumentada
Presencia de trombos intracavitarios
Insuficiencia mitral significativa
Viabilidad miocárdica
Masa ventricular izquierda

*Principales factores pronóstico ecocardiográficos.

El aumento de la presión sistólica de la arteria pulmonar obtenida mediante valoración ecocardiográfica también predijo una mayor morbimortalidad en pacientes con miocardiopatía dilatada⁷¹. Otros valores ecocardiográficos evaluados y asociados de forma débil a una mayor mortalidad son la existencia de trombos intracavitarios, la presencia de insuficiencia mitral significativa que se ha relacionado a una peor evolución en la miocardiopatía dilatada⁷², la existencia de viabilidad miocárdica⁷³ y mayores diámetros ventriculares. Todos ellos, aunque asociados a una mayor mortalidad, no han mostrado ser unos predictores pronóstico independientes en análisis multivariados^{74,75} (tabla 2).

Cardiología nuclear

La evidencia de una FEVI disminuida obtenida por ventriculografía isotópica también se ha asociado a un incremento de la mortalidad^{13,14,19,21,52,76}. Además, el deterioro de la fracción de eyección desde una situación basal a ejercicio parece ser un importante factor de mal pronóstico en la miocardiopatía dilatada⁷⁷ y sería razonable esperar un impacto negativo similar en los pacientes con cardiopatía isquémica en los que se produce una caída en la presión arterial durante el ejercicio⁷⁷. La fracción de eyección del ventrículo derecho, tanto en reposo como durante el esfuerzo, ha sido también identificada como una importante variable predictora de la evolución de los enfermos con IC⁷⁸.

Finalmente, la presencia de miocardio viable identificado por estudios de perfusión con talio, tecnecio o mediante tomografía de emisión de positrones indica un mal pronóstico en aquellos pacientes portadores de cardiopatía isquémica bajo tratamiento farmacológico⁷⁹. Por el contrario, la revascularización de los mismos se asocia a una mejoría en la supervivencia y síntomas de IC^{80,81}.

Prueba de esfuerzo

El deterioro en la tolerancia al esfuerzo físico es una de las manifestaciones fundamentales de la IC. El consumo pico

de oxígeno (VO_2), obtenido mediante una prueba de esfuerzo máxima, ha sido ampliamente empleado para determinar la gravedad de la IC y establecer, de forma objetiva, el deterioro funcional del paciente, y además, fue un predictor pronóstico muy importante en numerosos estudios^{19,82-84}. De acuerdo con estos resultados, en centros especializados en IC se determina previamente al trasplante cardíaco. De forma consensuada⁸⁵ se ha establecido en 14 ml/kg/min el valor por debajo del cual se plantearía el trasplante cardíaco como opción terapéutica, dada la mayor mortalidad mostrada por este grupo de pacientes. También se ha empleado el porcentaje del VO_2 conseguido con respecto al teórico previsto⁹, con unas cifras de mortalidad superiores cuando dicho valor se sitúa por debajo del 50%.

Junto al VO_2 , la segunda variable más importante obtenida con las pruebas de esfuerzo físico es la distancia alcanzada en la prueba de los 6 minutos andando. Una menor distancia implicaría un peor pronóstico⁸⁶.

Otros parámetros propuestos incluyen la duración del esfuerzo, el umbral anaeróbico y la ausencia de incremento de la frecuencia cardíaca con el ejercicio. La capacidad pronóstica de estas variables ha sido considerada, sin embargo, de menor importancia⁹.

Finalmente, y a pesar de que la tolerancia al ejercicio ofrece una información pronóstica independiente, existe una disociación entre la mejoría en el pronóstico que producen ciertos fármacos y la ausencia de efecto sobre la tolerancia al esfuerzo. Esto adquiere especial importancia con el tratamiento con bloqueador beta y así, por ejemplo, el tratamiento con carvedilol ha demostrado un aumento en la supervivencia del paciente con IC sin modificar su capacidad de esfuerzo⁸⁷⁻⁸⁹.

Hemodinámica

Ninguna variable hemodinámica obtenida en situación de reposo ha demostrado de forma consistente poseer un valor pronóstico relevante. Algunas variables propuestas incluirían la presión en aurícula derecha, presiones pulmonares, la presión capilar pulmonar, el volumen latido o el gasto cardíaco basal¹¹.

De todos ellos, la presión capilar pulmonar enclavada es la que ha conseguido resultados más importantes. Ha demostrado ser un factor, tanto en análisis univariados como en multivariados, predictor de la evolución de los enfermos con IC^{34,64,65}. Más aún, su respuesta al tratamiento vasodilatador se ha asociado a la mortalidad. Stevenson et al⁹⁰ concluyeron que los pacientes que respondían con una caída en la presión capilar pulmonar por debajo de 16 mmHg mostraron una supervivencia actuarial en el primer año del 83% frente al 38% de los pacientes que no respondieron.

La respuesta del gasto cardíaco con el ejercicio ha sido otra variable propuesta como factor pronóstico, dado que se ha comportado como predictor independiente de mortalidad. No obstante, el gasto cardíaco de esfuerzo y el VO_2 poseen una gran correlación, por lo que la determinación del primero añadiría poco a la información obtenida de

forma más simple e incruenta con el VO_2 ⁹¹. Por todo ello su valor práctico en la estratificación pronóstica de los pacientes con IC es escaso.

Finalmente, los pacientes con una enfermedad coronaria más grave y disfunción ventricular intensa tienen un peor pronóstico que aquellos pacientes con una patología coronaria menos extensa⁹².

CONCLUSIONES

En general, los predictores pronóstico más fiables serían: la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la liberación cardíaca y concentración plasmática de noradrenalina, el BNP, el VO_2max , la edad y la presencia de arritmias ventriculares sintomáticas. Estos factores aparecen publicados, de forma consistente en la literatura, como predictores independientes de mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:741-51.
2. Cowie MR, Mostro A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
3. Kalon KL, Ho L, Pinsky JL, William B, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure. The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
4. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-6.
5. Kirkwood FA. New epidemiologic perspectives concerning mild to moderate heart failure. *Am J Med* 2001;110:65-135.
6. Ho KL, 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.
7. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA, Clarke SW, Patterson JH, Blaustein MB, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1781-8.
8. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1002-8.
9. Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:696-710.
10. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al for the Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:14A-9A.
11. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001;110:14S-35S.
12. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > or = 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997;79:216-9.
13. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-70.
14. Madsen BK, Keller N, Christiansen E, Christiansen NJ. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. *Cardiac Failure* 1995;1:207-16.
15. Komajda M, Jais JP, Reeves F, Goldfarb B, Bouhour JB, Juilleries Y, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:824-31.

16. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110-6.
17. 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.
18. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-20.
19. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7.
20. Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987;58:572-82.
21. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992;123:421-6.
22. Dargie HJ, Cleland JG, Leckie BJ, Inglis CG, East BW, Ford I. Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987;75:IV98-IV107.
23. Gottlieb SS, Baruch L, Kukin ML, Bernstein JL, Fisher ML, Packer M. Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:827-31.
24. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:257-67.
25. Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1613-8.
26. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993;87:VI5-6.
27. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993;87:VI40-8.
28. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L, for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-6.
29. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-63.
30. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1203-7.
31. Jiang W, Hathaway WR, McNulty S, Larsen RL, Hansley KL, Zhang Y, et al. Ability of heart rate variability to predict prognosis in patients with advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:808-11.
32. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1534-9.
33. Dickstein K, Larsen AI, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:679-83.
34. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-9.
35. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
36. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9.
37. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-6.
38. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-86.
39. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:391-8.
40. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Circ Res* 1997;81:627-35.
41. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:504-9.
42. Rodeheffer RJ, Lerman A, Heublein DM, Burnett JC Jr. Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. *Mayo Clin Proc* 1992;67:719-24.
43. Pousset F, Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Carayon A, Maistre G, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:254-8.
44. Pacher R, Stanek B, Hulsman M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive haemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:633-41.
45. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40-8.
46. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1458-63.
47. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53:163-70.
48. Narang R, Cleland JGF, Erhardt L, Ball SG, Coats AJ, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure: a request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996;17:1390-403.
49. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al for the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
50. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-73.
51. Reese DB, Silverman ME, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic importance of the length of ventricular tachycardia in patients with nonischemic congestive heart failure. *Am Heart J* 1995;130:489-93.
52. De Maria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) Group. *Am J Cardiol* 1992;69:1451-7.
53. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS, Ferraro N, Horowitz LN, Reichel N, et al. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:403-10.
54. Olshausen KV, Stienen U, Schwarz F, Kubler W, Meyer J. Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;61:146-51.
55. Ho KK, Moody GB, Peng CK, Mietus JE, Larson MG, Levy D, et al. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use

- of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 1997;96:842-8.
56. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Haaksma J, Dijk WA, Visser KR, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1183-9.
 57. Szabo BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:978-80.
 58. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997;96:3450-8.
 59. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A, La Rovere MT, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997;96:246-52.
 60. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, el-Sherif N. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1523-8.
 61. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 1994;15:303-10.
 62. Kelly TL, Cremo R, Nielsen C, Shabetai R. Prediction of outcome in late-stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990;119:1111-21.
 63. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62:25A-30A.
 64. Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, Inserra C, Ponzetta M, Sebastiani R, et al. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:774-85.
 65. Glover DR, Littler WA. Factors influencing survival and mode of death in severe chronic ischaemic cardiac failure. *Br Heart J* 1987;57:125-32.
 66. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:VI17-23.
 67. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henne-man JA, et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997;96:2197-205.
 68. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai HC, Lima-cher MC, Shindler DM, et al for the SOLVD Investigators. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1237-44.
 69. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997;95:1222-30.
 70. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-9.
 71. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Int Med* 1992;116:888-95.
 72. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, Costacurta GA, Parry WR. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: Decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 1991;122:763-71.
 73. 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.
 74. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72:672-6.
 75. Wong M, Johnson G, Shabetai R, Hughes V, Bhat G, Lopez B, et al for the Veterans Affairs cooperative studies V-HeFT I and II. V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:VI65-70.
 76. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Pe-ploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050-3.
 77. Nagaoka H, Isobe N, Kubota S, Iizuka T, Imai S, Suzuki T, et al. Myocardial contractile reserve as prognostic determinant in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *Chest* 1997;111:344-50.
 78. Di Salvo TG, Mathier 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.
 79. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994;73:527-33.
 80. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994;90:2687-94.
 81. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution 201Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993;87:1630-41.
 82. Van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:359-63.
 83. 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.
 84. Roul G, Moulichon ME, Bareiss P, Gries P, Sacrez J, Germain P, et al. Exercise peak VO₂ determination in chronic heart failure: is it still of value? *Eur Heart J* 1994;15:495-502.
 85. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:93A-8A.
 86. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, Hartley H, Hamilton MA, Walden J, et al. The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. *Am Heart J* 1999;138:618-24.
 87. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
 88. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershsberger RE, et al for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807-16.
 89. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
 90. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelmsky-Fallick C, Moriguchi J, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:1348-54.
 91. Mancini D, Katz S, Donchez L, Aaronson K. Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. *Circulation* 1996;94:2492-6.
 92. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-95.