

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**CARACTERIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE UNA
POBLACIÓN NO SELECCIONADA DE PACIENTES
INGRESADOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA EN UN
HOSPITAL TERCIARIO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuel Martínez Sellés d'Oliveira Soares

Bajo la dirección de los doctores

Luis Prieto Valiente
José Manuel Ribera Casado

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2069-2



TESIS DOCTORAL

CARACTERIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE UNA
POBLACIÓN NO SELECCIONADA DE PACIENTES
INGRESADOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA EN UN
HOSPITAL TERCIARIO

Manuel Martínez Sellés d'Oliveira Soares

Director: Luis Prieto Valiente. Profesor Titular. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Sección Departamental de la Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Tutor: José Manuel Ribera Casado. Catedrático de Geriátría. Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

ÍNDICE

1) INTRODUCCIÓN	5
-----------------------	---

PRIMERA PARTE: REVISIÓN DE LA CUESTIÓN

2) ESTADO ACTUAL

- a) Definición e Historia. Tipos de Insuficiencia Cardíaca	8
- b) Fisiopatología	18
- c) Etiología	33
- d) Diagnóstico	43
- e) Epidemiología	
- e.1) Prevalencia	58
- e.2) Incidencia	64
- e.3) Hospitalizaciones	70
- e.4) Coste Sanitario.....	73
- f) Pronóstico	77

SEGUNDA PARTE: APORTACIÓN PERSONAL

3) JUSTIFICACIÓN

- Planteamiento y Objetivos	92
4) MATERIAL Y MÉTODOS	95
5) RESULTADOS	100
6) DISCUSIÓN	131
7) CONCLUSIONES	145
8) BIBLIOGRAFÍA	148

1) INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son ya la principal causa de muerte no sólo en la sociedad occidental sino a nivel mundial y su importancia es previsible que siga en aumento hasta, al menos, el año 2020 (1).

La insuficiencia cardíaca (IC) es la vía final común de muchas enfermedades cardiovasculares, constituyendo un síndrome que resulta de la disfunción ventricular izquierda ya sea sistólica o diastólica.

La IC es un trastorno clínico frecuente, con una prevalencia que oscila entre el 0,3 y el 2 %, aumentando claramente con la edad, siendo del 3 al 13 % en mayores de 65 años (2,3). Las diferencias tan importantes en prevalencia encontradas en las distintas series se deben sobre todo a las distintas definiciones de IC usadas en cada estudio.

La IC es la única patología cardiovascular cuya incidencia, prevalencia y mortalidad global siguen aumentando en el mundo desarrollado (4).

Los factores responsables de que la prevalencia de la IC siga aumentando son varios, destacando en primer lugar el progresivo envejecimiento de la población, la menor mortalidad y morbilidad de los pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, la alta prevalencia de diabetes y el mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IC. Los análisis de tendencias demográficas realizados en países desarrollados, predicen que la prevalencia de la IC seguirá en aumento durante, por lo menos, 10-15 años (5,6).

Además de frecuente la IC tiene mal pronóstico, con cifras comparables a algunos de los cánceres más malignos, como el colorectal (7) y esta mortalidad no ha cambiado de forma significativa en las cuatro décadas del estudio Framingham (8).

La IC, además de ser un problema creciente en términos numéricos, conlleva un elevado coste sanitario: los gastos directos de la IC consumen del 1 al 2% del presupuesto sanitario de los países desarrollados (9,10).

Por último aunque hoy disponemos de un arsenal terapéutico que ha demostrado mejorar de forma clara el pronóstico de los pacientes con IC y disfunción sistólica, siguen existiendo muchos pacientes con IC que no reciben un tratamiento adecuado. Además muchos pacientes sin tener IC reciben tratamiento para esta patología (figura I1).

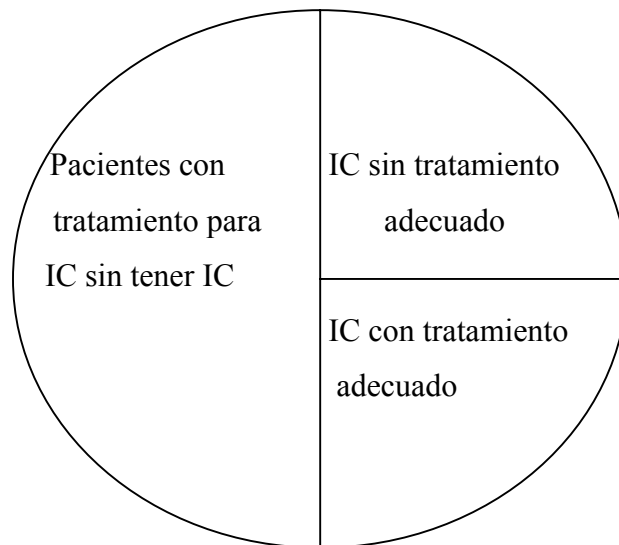


Figura I1. Según Sharpe (11) de los pacientes que reciben tratamiento para la IC, la mitad no presentan IC, un cuarto sí presenta IC pero no recibe el tratamiento adecuado y sólo un cuarto tiene IC y recibe el tratamiento adecuado.

En el presente trabajo se pretende describir las características de los pacientes que ingresaron por IC en el Hospital Universitario Gregorio Marañón en el año 1996 y su relación con el pronóstico intrahospitalario y durante el seguimiento. Además comparando los datos con el censo de población

realizado en Madrid en ese mismo año obtendremos la prevalencia de ingresos por este síndrome.

En la primera parte, tras constatar la evolución de las distintas definiciones y tipos de IC, presentaremos el estado actual de la cuestión en lo que respecta a fisiopatología, etiología, diagnóstico de IC. Seguidamente nos centraremos en los distintos aspectos epidemiológicos del síndrome: prevalencia, incidencia, hospitalizaciones e impacto económico. Por último abordaremos el pronóstico de la IC.

En la segunda parte después de exponer la metodología seguida presentaremos los resultados obtenidos y la discusión en torno a los mismos. Por último se muestran las conclusiones de nuestro estudio.

2) ESTADO ACTUAL

a) DEFINICIÓN E HISTORIA / TIPOS DE IC

DEFINICIONES E HISTORIA

Desde que Hipócrates describió la hidropesía de los pulmones - “Si la hidropesía se apodera de los pulmones, le sigue fiebre y tos; se hace la respiración fatigosa; se hinchan los pies; se contraen todas las uñas, y padece lo mismo que el que está apostemado. Si se derrama y huele, se comprende que no tiene pus, sino agua; y si se aplica el oído por largo tiempo a los lados, se percibe cierta ebullición, ...” - (lib. 2 de Morbis); hasta que en 1628 William Harvey publicó De Motus Cordis, prevaleció bien la idea hipocrática de que la función del corazón era generar el espíritu vital (pneuma) o bien la galénica que le atribuía la función de calentamiento de la sangre. Con la nueva concepción del corazón como bomba de Harvey, basada en demostraciones científicas como el cálculo matemático que mostró que la cantidad de sangre expulsada por el corazón superaba claramente la cantidad de alimentos metabolizados en el hígado (12), se abrieron las puertas para identificar a la disnea y los edemas como consecuencias clínicas del fallo de bomba. Sin embargo, tenemos que esperar al último siglo para asistir a los mayores avances en el conocimiento del síndrome de IC que provocaron un cambio progresivo en la definición de esta patología. Algunas de las aceptadas desde entonces son:

“Condición en la que el corazón fracasa en descargar adecuadamente su contenido” (Lewis, 1933) (13).

“Situación fisiopatológica en la que el corazón es incapaz de sufragar las necesidades tisulares partiendo de una presión ventricular de llenado normal” (Harrison, 1939) (14).

“Estado en el que el corazón falla en mantener una adecuada circulación para las necesidades corporales a pesar de disponer de una presión de llenado satisfactoria” (Wood, 1950) (15).

“Estado fisiopatológico en el cual una anomalía en la función cardíaca impide que el corazón expulse la sangre necesaria para los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos, o lo hace únicamente mediante elevación de la presión de llenado (Braunwald, 1980) (16).

“Síndrome clínico con reducción del gasto cardíaco y aumento de presión venosa debido a una enfermedad cardíaca acompañada de alteraciones moleculares que provocan un deterioro progresivo del corazón y una muerte prematura de los miocardiocitos” (Katz, 2000) (12).

Existen definiciones más clínicas de IC como la de Parker: “La IC constituye un síndrome clínico complejo, caracterizado por anomalías de la función ventricular izquierda y de la regulación neurohormonal, que se acompaña de intolerancia al ejercicio, retención de líquidos y reducción de la longevidad” (17). O la de la Sociedad Europea de Cardiología que recomienda una definición con tres términos (18), los dos primeros obligatorios:

“Síntomas de IC (típicamente disnea y edema), en reposo o con ejercicio.

Evidencia objetiva de disfunción cardíaca, en reposo.

Y, en casos de duda:

Respuesta al tratamiento”.

Por último en las recomendaciones consensuadas para el manejo de la IC publicadas en el American Journal of Cardiology en el año 1999 (19) se define la IC como “un complejo síndrome que puede producirse por cualquier afectación cardíaca que dificulte la capacidad del ventrículo para expulsar la sangre”.

Como vemos actualmente no existen muchas diferencias entre las diversas definiciones de IC que se manejan. Todas ellas tratan de manifestar que en esta entidad fisiopatológica el origen del problema es una anomalía en la función cardíaca que incapacita al corazón para mantener la circulación en el nivel requerido para la oxigenación hística, provocando una serie de alteraciones neuroendocrinas.

Con frecuencia, la IC se debe a un déficit en la contractilidad miocárdica, es decir, a una insuficiencia miocárdica, pero en muchas ocasiones un cuadro clínico similar se produce sin anomalías de la función miocárdica, al enfrentarse el corazón bruscamente a una carga superior a su capacidad (insuficiencia mitral aguda secundaria a rotura de cuerdas) o a alteraciones en el llenado (estenosis tricúspide, pericarditis constrictiva). Así, el miocardio puede ser normofuncionante, pero las condiciones inadecuadas de la carga pueden provocar la insuficiencia (estenosis mitral, taquicardia, etc.). Es decir, siempre que hay insuficiencia miocárdica hay IC, pero lo contrario no es cierto.

La IC debe diferenciarse también de la insuficiencia circulatoria, concepto más amplio en el que hay anomalías de alguno de los componentes de la circulación como corazón, volumen sanguíneo, hemoglobina, lecho vascular, etc., a las cuáles se debe un gasto cardíaco insuficiente. Así, la IC produce una insuficiencia circulatoria, pero no toda insuficiencia circulatoria se debe a IC (por ejemplo, anemia grave, shock hipovolémico). Por tanto, insuficiencia miocárdica, cardíaca y circulatoria representan entidades diferentes que engloban progresivamente conceptos más amplios (20).

TIPOS DE IC

A lo largo de los años se ha dividido a los pacientes con IC en varios tipos, por motivos históricos, clínicos y didácticos. Aunque estas divisiones son artificiales y no representan verdaderas diferencias fisiopatológicas, sí nos ayudan a comprender mejor este síndrome.

IC AGUDA vs CRÓNICA

Aguda: Las manifestaciones clínicas de la IC dependen en gran parte de la rapidez de su instauración, ya que de ello depende la aparición de los mecanismos de compensación. El prototipo de IC aguda sería aquella que aparece como complicación de un infarto agudo de miocardio extenso, de un tromboembolismo pulmonar masivo o de una rotura valvular (insuficiencia

mitral o aórtica agudas). Los mecanismos de compensación renal no han dado tiempo a activarse por lo que no suele haber datos como cardiomegalia, aumento de la volemia con edemas y sí manifestaciones de bajo gasto e hipoperfusión periférica de órganos, propios de la vasoconstricción por el sistema simpático. Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (18) se debería evitar el término de IC aguda, usando los términos más específicos de edema agudo de pulmón y/o de shock cardiogénico, según corresponda.

Crónica: Aparece típicamente en los pacientes con miocardiopatía dilatada, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial o enfermedad valvular, en los que la insuficiencia se desarrolla o progresa lentamente.

Los mecanismos de compensación están activados y ocasionan los síntomas (estados congestivos por retención de líquidos). En estos casos en los que la patología de base se presenta de forma gradual, aparecen una serie de mecanismos compensadores, como la hipertrofia cardíaca, que permiten una adaptación funcional no sólo al padecimiento, sino también a la reducción del gasto cardíaco.

Esta separación es artificial ya que es especialmente frecuente en clínica la aparición de cualquier circunstancia como el abandono del tratamiento, sobreinfección respiratoria o trastorno del ritmo que altere este estado compensado de IC crónica, desencadenando manifestaciones de IC aguda.

IC SISTÓLICA vs DIASTÓLICA

Sistólica: Se produce por fallo de la contractilidad. La anomalía primaria consiste en la incapacidad del corazón para expulsar la sangre necesaria. Es la forma clásica de IC, en la que la sintomatología se relaciona con un gasto cardíaco disminuido. Un ejemplo típico sería la miocardiopatía dilatada. La disfunción ventricular se puede cuantificar, aunque con limitaciones, con la fracción de eyección. La fracción de eyección es la resultante del cociente entre el volumen expulsado por el ventrículo durante la sístole y su volumen telediastólico. En la IC sistólica la fracción de eyección está, pues, disminuida.

Diastólica: Tiene lugar por un fallo en el llenado ventricular. La IC diastólica es un síndrome clínico de congestión pulmonar o sistémica con hallazgos clínicos de IC, que tiene lugar primaria o predominantemente debido a anomalías del llenado diastólico que no guardan relación con valvulopatías (por ejemplo, estenosis mitral) o alteraciones patológicas pericárdicas (por ejemplo, constricción o taponamiento) (21). Las situaciones etiológicas serían aquellas en la que la función sistólica de bomba es normal o sólo se encuentra reducida mínimamente. Esta definición excluye aquellas situaciones con disfunción severa sistólica y diastólica asociadas, que dan lugar a un síndrome clínico de IC.

La disfunción diastólica se produce por una alteración en la relajación miocárdica, con un llenado anormal que condiciona unas presiones de llenado muy elevadas. El/los ventrículo/s no pueden recibir toda la sangre que regresa a ellos debido a una relajación ventricular lenta o incompleta y el aumento de la presión de llenado determina secundariamente una elevación de la presión venosa pulmonar y/o periférica. Entre el 13 y el 75% de los pacientes diagnosticados de IC presentan una fracción de eyección normal, según los distintos estudios (22), cifras entre el 30 y el 50% probablemente se correspondan con la realidad (23-25). En el sub-estudio del Framingham realizado por Vasan (26), aproximadamente la mitad de los pacientes con IC tenían FEVI normal. En el estudio de Minnesota (25), realizado en pacientes que presentaron IC en el año 1991, el 43% tenía una fracción de eyección conservada. De notar que en los pacientes ancianos aumenta el porcentaje de casos de IC con función sistólica conservada (27,28) ya que la alteración de la relajación ventricular que presenta el anciano es un sustrato fisiopatológico que predispone a padecer este tipo de IC (28A,28B), llegando incluso al 50% en los mayores de 60-65 años (29,30), algo que también parece suceder en mujeres (27,29,30). Aunque hay estudios que parecen demostrar con claridad la entidad de la IC diastólica, con historia natural y tratamiento probablemente distinto del la IC sistólica (31,32), algunos expertos (18) opinan que todavía no hay evidencia de que la mayoría de los pacientes diagnosticados de IC con función

sistólica normal tengan, verdaderamente, IC. De hecho hay autores que sugieren que, contrariamente a lo que se piensa, la disfunción diastólica aislada podría ser rara en la población general (33) y que los enfermos diagnosticados de IC diastólica en realidad tendrían otras patologías como enfermedades pulmonares u obesidad (34).

El espectro clínico de ambas entidades es, no obstante, diferente: así en el fallo diastólico, el aumento de presión retrógrada necesario para llenar el ventrículo, es el que origina los síntomas tanto de congestión sistémica como pulmonar. La presión arterial suele permanecer normal o elevada (hay que tener en cuenta que muchos de estos pacientes son hipertensos crónicos). Mientras, en los casos de disfunción sistólica los datos de bajo gasto pueden ser más llamativos, con hipoperfusión periférica y tendencia a la hipotensión arterial.

El proceso adaptativo de la hipertrofia concéntrica en casos de sobrecarga de presión del VI, o el remodelado del VI después de un infarto de miocardio, puede dar lugar a disfunción sistólica, diastólica o ambas. Además algunos pacientes que en un primer momento tienen IC diastólica pueden acabar desarrollando IC sistólica.

IC ANTEROGRADA vs RETROGADA

De la definición de Braunwald de “estado en el cual el corazón presenta una incapacidad para expulsar la sangre necesaria para los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos, o lo hace únicamente mediante elevación de las presiones de llenado” (20) es fácil resaltar los conceptos anterógrado (bombeo inadecuado de sangre al sistema arterial, cuya expresión clínica serían los signos y síntomas de bajo gasto) y retrógrado (la clínica de disnea y edemas se debe a la incapacidad del ventrículo de descargar su contenido o de llenarse normalmente con una presión en aurícula izquierda mayor de 12 mmHg y en aurícula derecha mayor de 6 mmHg). La distinción rígida entre IC anterógrada y retrógrada es artificial ya que ambos mecanismos parecen actuar, en grado variable, en la mayoría de los pacientes.

Esta separación de la acumulación de sangre por detrás de uno o ambos ventrículos y la existencia de un gasto cardíaco inadecuado tiene unas raíces históricas. En 1832, Hope propuso su teoría de la IC retrógrada, según la cual cuando uno u otro ventrículo es incapaz de expulsar su contenido de manera normal, se acumula la sangre, aumentando su volumen telediastólico, consecuentemente la presión en dicho ventrículo y posteriormente en el sistema venoso conectado con él (35), desencadenando muchos de los característicos síntomas de la IC, en especial los debidos a la acumulación de líquido en el espacio intersticial del pulmón, hígado, tejidos cutáneos y cavidades serosas. Años después, en 1913, MacKenzie inició las bases de la teoría de la IC anterógrada, según la cual las manifestaciones clínicas se deben a un aporte sanguíneo arterial inadecuado para las necesidades hísticas (36). Durante largo tiempo se ha discutido sobre la idoneidad de ambas teorías, intentando explicar cada una de ellas toda la sintomatología de la IC.

Actualmente dicha controversia no tiene sentido, pasando de ser aparentemente opuestas a complementarias. Sucede algo similar a la IC derecha e izquierda y a nuestro modo de ver ambas clasificaciones intentan resumir la predominancia de signos y síntomas de congestión sistémica (edemas, ascitis), pulmonar (crepitantes, disnea, hipoxia) o bajo gasto (hipotensión, astenia, obnubilación). Un claro ejemplo de lo mencionado sería el caso del infarto miocárdico izquierdo masivo, donde aparecerán síntomas dependientes de bajo gasto cardíaco y shock cardiogénico (teoría anterógrada), con manifestaciones clínicas secundarias a hipoperfusión periférica (hipotensión, confusión mental, oliguria) junto a sintomatología dependiente de la acumulación de sangre por detrás del ventrículo izquierdo (teoría retrógrada), con aparición de edema agudo de pulmón.

No obstante, no es infrecuente encontrar en clínica la predominancia de uno de ambos tipos de IC. Así, en una estenosis aórtica generalmente los síntomas se explican mejor por la reducción de un gasto cardíaco adecuado a las necesidades (episodios sincopales, angina de esfuerzo,...). En cambio, en la pericarditis constrictiva, donde se interfiere el llenado del lado derecho del

corazón, la sintomatología depende del aumento importante de la presión venosa periférica (edemas de miembros inferiores, hepatomegalia de estasis e ingurgitación yugular). Además algunos pacientes como los más ancianos son particularmente sensibles a la IC anterógrada (28A) ya que el aporte de oxígeno bajo es más dañino cuando los órganos diana (cerebro, riñón, etc.) están ya algo deteriorados.

IC DERECHA vs IZQUIERDA

Se refiere a los síntomas propios del fallo de cada ventrículo, así los edemas periféricos, congestión hepática e ingurgitación yugular se atribuyen a fallo derecho y los síntomas de bajo gasto sistémico y congestión pulmonar a fallo izquierdo. Parte de la sintomatología de la IC se debe a la acumulación de líquidos detrás de un ventrículo insuficiente, que se producirá inicialmente en el territorio tributario de dicho ventrículo. La aparición de estos dos tipos de insuficiencia dependerá de la cavidad cardíaca específica afecta. En el caso de una estenosis mitral, los síntomas iniciales que aparecen son los de congestión pulmonar, es decir, una insuficiencia ventricular izquierda. En cambio, en la estenosis tricuspídea la clínica inicial será la de una acumulación de líquido a nivel venoso periférico, con edemas, hepatomegalia, ascitis..., es decir, la de una IC derecha. Si bien al instaurarse la enfermedad habrá preferencia por un patrón, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, ambos se interrelacionarán.

Como ya hemos comentado esta clasificación no es real, además la causa más frecuente de IC derecha es la disfunción ventricular izquierda. Así, en la estenosis mitral de larga evolución no es raro encontrar la aparición de datos de insuficiencia ventricular derecha como consecuencia del desarrollo de hipertensión pulmonar secundaria y sobrecarga consecuente de ventrículo derecho. Por tanto, aunque en el inicio predomine una disfunción contráctil en uno de los ventrículos, con el paso del tiempo se extenderá al otro. Esto se explica preferentemente por las alteraciones bioquímicas existentes en la IC (disminución de la noradrenalina miocárdica, alteración en la actividad de la

ATPasa de la actinmiosina), junto a peculiares circunstancias anatómicas (ambos ventrículos comparten el tabique interventricular, existen haces musculares comunes, y las cuatro cavidades cardíacas están protegidas por la misma estructura, el saco pericárdico). La IC derecha aislada es rara, siendo su causa más frecuente la hipertensión pulmonar secundaria a la hipoxia.

IC CON BAJO vs ALTO GASTO CARDÍACO

La gran mayoría de las ICs cursan con gasto cardíaco bajo: cardiopatía isquémica, reumática, valvular, congénita, hipertensiva y primaria. Pero hay una serie de cuadros en los que aparece IC a pesar de existir un gasto cardíaco elevado, lo que en principio parecería ilógico. Se denomina IC de alto gasto a la producida como consecuencia de alguno de los denominados estados circulatorios hiperquinéticos (37,38), caracterizados por un gasto cardíaco elevado, como ocurre en anemias (hematocrito <25%), fistulas arteriovenosas (39-41) ya sean para accesos vasculares o en la enfermedad de Paget, embarazo (42A), beri-beri (déficit de tiamina) (42), persistencia del conducto arterioso, mieloma múltiple (43), hipertiroidismo (44), displasia fibrosa de Albright, etc. En estas situaciones más que de IC cabría hablar de insuficiencia circulatoria ya que en muchos casos no existe patología cardíaca.

Las variaciones del gasto cardíaco son amplias (2,5 a 3,8 litros/ min/m²), y en muchos pacientes con bajo gasto, este puede ser normal en reposo, sólo poniéndose de manifiesto esta alteración con el ejercicio. Por otra parte, en pacientes con gasto elevado puede encontrarse cercano a los límites normales, si bien sería aún más alto de no producirse la IC. La capacidad del corazón para suministrar oxígeno adecuado a los tejidos se refleja en la diferencia arteriovenosa de oxígeno (3,5 a 5,0 ml/dl en condiciones basales). En los pacientes con bajo gasto, esta diferencia suele ser mucho mayor de lo normal (> 5,0 ml/dl), aunque inicialmente puede que sólo se manifieste con ejercicio. En cambio, en la IC de alto gasto la diferencia arteriovenosa de oxígeno es normal e incluso disminuida por la presencia de cortocircuitos periféricos que aumentan la saturación de la sangre venosa. A pesar de todo, la diferencia

arteriovenosa de oxígeno en estos casos es mayor de la que existía antes de presentarse la IC, al igual que el gasto cardíaco que aunque esté aumentado en términos absolutos es menor del presente antes de la aparición de la IC.

La clínica es similar a la de la IC clásica (astenia, disnea, palpitaciones, etc.) pero sin signos congestivos. Los mecanismos patogénicos de la IC de alto gasto son muy complejos, dependientes del proceso patológico primario. En la mayoría de los casos, el corazón se ve obligado a mantener un gasto cardíaco elevado, bombeando una cantidad excesiva de sangre para aportar una oxigenación tisular periférica normal. Además, en la tirotoxicosis (44) y el beriberi (45) se puede afectar directamente el metabolismo miocárdico, y en los casos de anemia severa se puede alterar el funcionamiento celular cardíaco como consecuencia de anoxia de estos tejidos.

b) FISIOPATOLOGÍA

La incapacidad por parte del corazón para mantener el gasto cardiaco, necesario para el metabolismo del cuerpo humano altera la homeostasis. Esta situación activa mecanismos compensadores destinados mantener el aporte metabólico. Dichos mecanismos, aunque beneficiosos para hacer frente a una situación de hipovolemia real o relativa en el momento agudo, acaban siendo perjudiciales cuando se mantienen activos a largo plazo. Por ello el concepto y el tratamiento de la IC ha cambiado radicalmente desde la idea inicial de fortalecer los mecanismos compensadores a inhibirlos (45A).

Por otra parte, hoy sabemos que, independientemente de la etiología de la IC, la sobrecarga adaptativa que conlleva produce muerte acelerada de los miocitos. Ello es debido a un agotamiento energético de las células secundario a una expresión genética anormal y a una alteración en la producción energética. Estos cambios complejos, y no totalmente entendidos, de la expresión genética hacen que se altere la síntesis de algunas proteínas, pasándose a expresar de forma preferencial isoformas fetales. Esta miocardiopatía por sobrecarga podría ser una causa fundamental del mal pronóstico de estos pacientes (46).

En relación a lo anteriormente expuesto y, como hemos visto previamente los conocimientos actuales han obligado a redefinir la IC como un complejo síndrome clínico caracterizado por anormalidades de la función ventricular, respuesta neurohormonal, alteraciones en la expresión genética y producción energética del miocito, acompañado por intolerancia al esfuerzo, retención de líquidos y reducción de la longevidad. Por todo ello la IC se considera hoy en día como un trastorno circulatorio que da lugar a alteraciones sistémicas y no meramente como una enfermedad cardíaca (47).

Podemos dividir la fisiopatología de la IC en tres fases, aunque algunos tipos de IC aguda, por ejemplo tras un infarto de miocardio extenso, empiezan directamente por el tercer estadio:

- 1) Estadio latente, en el que la morfología y la función ventricular son normales, pero a nivel ultraestructural y bioquímico ya se están produciendo alteraciones en respuesta a diferentes factores etiológicos. Estas alteraciones son las siguientes: producción de proteínas anómalas en las miofibrillas por activación de protooncogenes, alteraciones del colágeno, producción de isoformas fetales, citoquinas y factores de crecimiento, etc. Este estadio sería indetectable en el momento actual, tanto del punto de vista clínico (ausencia de signos y síntomas) como del de las pruebas diagnósticas que disponemos.
- 2) Disfunción ventricular asintomática. En ella se produce una alteración en la geometría de los ventrículos que se dilatan y/o hipertrofian y, en algunos casos, disminuye la contractilidad global miocárdica. Estos pacientes con un daño cardíaco estructural que afecta a la función sistólica y/o diastólica no presentan IC porque los mecanismos compensadores mantienen el gasto cardíaco y la perfusión periférica. Ante la ausencia de síntomas estos pacientes sólo se podrían diagnosticar realizando pruebas de despistaje poblacional.
- 3) Disfunción sintomática. En esta fase se elevan las presiones intracavitarias y aparecen los síntomas de IC debido a que los mecanismos compensadores hemodinámicos y neurohormonales son sobrepasados. En su evolución natural, la respuesta neurohormonal e inflamatoria (activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático, vasopresina / hormona antidiurética, citoquinas, etc.) termina siendo perjudicial y aparecen las manifestaciones de la IC.

MECANISMOS DE COMPENSACIÓN

REGULACIÓN NEUROHORMONAL

Activación Adrenérgica.

El sistema nervioso simpático se encarga de la regulación a corto plazo, para que en sistemas indispensables del organismo (sistema nervioso central, árbol coronario y renal) no caiga la presión de perfusión (47-49). Actúa mediante tres mecanismos: aumento de las resistencias periféricas, de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca. Esta respuesta no es específica de la IC sino que proviene de una adaptación mucho más primitiva, que es la hipovolemia aguda por hemorragia.

Como consecuencia de la disminución del gasto cardíaco y del volumen efectivo que ello supone y de la bajada de la presión arterial, así como del aumento de la presión auricular que se producen en la IC, se ponen en marcha una serie de sistemas neurohormonales que tratan de regular la circulación sistémica. En las fases tempranas de la IC aguda, estos cambios, la activación del sistema adrenérgico, del sistema renina-angiotensina aldosterona, y el aumento en la liberación de vasopresina, actúan verdaderamente como mecanismos compensadores manteniendo la perfusión a los órganos vitales y expandiendo un volumen arterial inadecuado (50). A medida que la IC se hace crónica, estos tres mecanismos pueden causar efectos indeseables como vasoconstricción excesiva, aumento de la postcarga, excesiva retención de sodio y agua, disturbios electrolíticos y arritmias. Estos efectos indeseables a veces llevan a un mayor deterioro de la función ventricular y a la progresión de los síntomas y signos de la IC.

Además, la noradrenalina tiene una acción cardiotóxica sobre el sistema intrínseco miocárdico de las proteínas contráctiles y el citoesqueleto (47), demostrada por la liberación de creatinfosfocinasa tras la exposición de miocitos aislados a la noradrenalina. La activación adrenérgica tendría, pues, un

doble papel: uno cardiotóxico directo con alteración miocárdica intrínseca progresiva, y otro funcional, a través de la desensibilización de los receptores beta, con alteración de la respuesta máxima al ejercicio.

Como ya se ha comentado, la vasoconstricción arterial periférica permite una redistribución del flujo sanguíneo hacia territorios vitales como el lecho coronario y la circulación cerebral, en detrimento de otros territorios viscerales como hígado y riñón y músculo estriado (47,49).

En pacientes con IC congestiva, la concentración de norepinefrina circulante en reposo es dos a tres veces más alta que los niveles encontrados en personas sanas expresando un aumento en la activación del sistema nervioso simpático. Además están elevadas la dopamina circulante y, en ocasiones, también la epinefrina. Esta última refleja un aumento de la actividad adrenomedular (49). También contribuye a la elevación de las catecolaminas una menor degradación de las mismas por un funcionamiento deficiente de las monoaminooxidasas. En general, el grado de elevación de norepinefrina plasmática en los pacientes con IC se correlaciona directamente con la severidad del deterioro hemodinámico. Sus niveles son un predictor independiente de mortalidad (35,49). Sin embargo, no está claro si esta relación con la mortalidad es causa-efecto o si sólo es el reflejo de la severidad del fallo cardíaco subyacente.

En la IC también se produce una depleción de los depósitos de norepinefrina en las terminaciones simpáticas intramiocárdicas debido a una mayor eliminación y a una reducción de la recaptación de la misma por la terminal nerviosa (20).

Otros Péptidos: Péptido Atrial Natriurético y Endotelina.

La liberación de péptido atrial natriurético en respuesta a la distensión auricular actúa como una hormona contrarreguladora, la cual produce vasodilatación e incremento de la excreción renal de sodio y agua (20,47). El péptido atrial natriurético se opone a los efectos vasoconstrictores y de

retención de sodio y agua de los sistemas adrenérgicos, renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina. Por tanto, protege al sistema circulatorio contra la sobrecarga de volumen. Además, los niveles de péptido atrial natriurético circulante reflejan la severidad de la IC y muestran una correlación positiva con la mortalidad (51). Sus niveles están elevados consistentemente en los individuos con IC, constituyendo una excelente prueba diagnóstica de IC, con una alta sensibilidad, aunque con baja especificidad, que en el futuro se podría emplear en el diagnóstico de la IC y la disfunción ventricular (el péptido natriurético cerebral sería otro candidato (52)).

Sin embargo, en la IC crónica, la respuesta de los miocitos auriculares a la distensión auricular parece estar atenuada, así como también está atenuado el efecto del péptido atrial natriurético sobre la liberación de renina y sobre la excreción renal de sodio y agua (53). Se ha sugerido que esta respuesta disminuida al péptido atrial natriurético pudiera desempeñar un importante papel en el deterioro y progresión de la IC.

Esta activación neurohormonal también se refleja en un incremento en los niveles de endotelina y en una disfunción endotelial, con disminución de la capacidad de vasodilatación dependiente de endotelio (53A).

Receptores Adrenérgicos.

El aumento del tono simpático y de catecolaminas circulantes en la IC produciría como efectos compensadores un aumento del gasto cardíaco, por incremento de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca, y por vasoconstricción periférica. Estos efectos tratan de mantener la presión arterial y la presión de perfusión a órganos vitales y, además, alteran la transducción de la señal beta-adrenérgica, ya que se produce una hiposensibilización de los receptores beta1, un desacoplamiento de los beta1 y beta2, un aumento de la proteína inhibidora Gi, y una anormalidad funcional de la enzima adenilciclase necesaria para la formación del AMPcíclico. Todos estos cambios disminuyen la respuesta cardíaca tanto a los neurotransmisores endógenos como a los

exógenos, causada por una regulación a la baja inducida por la exposición a niveles elevados de catecolaminas circulantes (54,55). Así, comparados con individuos sanos, el porcentaje de receptores beta1 pasa de 70% a 55% en IC, el de beta2 de 20% a 25% y el alfa1 de 10% a 27% (36).

Además, hay estudios que sugieren que en los pacientes con IC existe una disfunción de los barorreceptores que los hacen menos sensibles a la presión contribuyendo de esta forma a la activación simpática (56).

Eje Renina-Angiotensina-Aldosterona

El sistema simpático está diseñado para actuar de una manera rápida. Pero si la situación requiere una activación prolongada, se suceden simultáneamente mecanismos de compensación mediados por el riñón.

La activación del sistema nervioso simpático activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona al estimular la síntesis y secreción de renina por el riñón, contribuyendo de esta forma a aumentar la vasoconstricción periférica y a la expansión del volumen plasmático. Como la activación adrenérgica, a la larga, ejerce un efecto deletéreo sobre el corazón al aumentar la postcarga, el trabajo cardíaco, el consumo miocárdico de oxígeno, precipitar arritmias severas y por efecto tóxico directo sobre el miocardio, se produce un círculo vicioso. La IC activa el sistema nervioso simpático, así como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de vasopresina. Dicha activación lleva a un aumento de la precarga y de la postcarga que, a su vez, empeoran la IC (57,58). Además, la activación de cada uno de los sistemas lleva a la activación del otro y viceversa.

Por mecanismos acoplados al glomérulo renal, la situación de hipovolemia relativa activa el eje renina-angiotensina-aldosterona. En la IC aguda uno de los mecanismos principales responsables de la liberación de renina por el riñón es la estimulación de los receptores beta-1 adrenérgicos del aparato yuxtglomerular como consecuencia de la activación inicial del sistema simpático. Otro de los mecanismos implicados en la liberación de renina es la

activación de los barorreceptores del lecho vascular renal como consecuencia de la disminución del flujo plasmático al riñón en situación de bajo gasto. La renina es una proteína de carácter enzimático que ejerce su actividad sobre una glucoproteína de origen hepático, el angiotensinógeno, del que desprende un decapeptido poco activo, la angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina II, una aminopeptidasa liberada por el pulmón y otros tejidos, actúa sobre la angiotensina I transformándola en un octapeptido activo, la angiotensina II. Éste es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos y contribuye, junto con el incremento de la actividad adrenérgica, a una excesiva elevación de las resistencias vasculares sistémicas, aumento de la postcarga y a un círculo vicioso ya mencionado (47,58). La angiotensina II también induce la liberación de norepinefrina por el sistema nervioso, de tal forma que existe una mutua potenciación de los dos sistemas neurohormonales. El sistema renina angiotensina aldosterona activado aumenta la volemia mediante el incremento en la reabsorción de sodio y agua a través del túbulo distal. Este efecto está mediado por vasoconstricción de la arteriola que eferente del glomérulo y vía aldosterona. La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona en la capa glomerular de la corteza suprarrenal (20) y esta actúa en la nefrona distal reteniendo sodio y agua y eliminando potasio, con el consiguiente incremento de la precarga. La angiotensina II aumenta la sensación de sed a nivel hipotalámico favoreciendo una mayor ingesta hídrica. En consecuencia la presión venosa puede aumentar por encima del equilibrio que mantiene al fluido intravascular dentro del vaso, y los capilares trasudan líquido, originando edema a nivel sistémico y pulmonar.

También es bien conocido el efecto trófico de la angiotensina II que favorece la hipertrofia, tanto miocárdica como vascular. La aldosterona, por otra parte, actúa sobre los fibroblastos, activando en ellos la síntesis de colágeno (59). Como consecuencia se produce fibrosis miocárdica, con tres efectos deletéreos:

- 1) Empeoramiento de la función diastólica.

- 2) Aislamiento de células miocárdicas que pueden constituirse en circuitos, provocando arritmias.
- 3) Aumento de la distancia de los capilares a los miocitos, con isquemia secundaria.

Los mecanismos compensadores neuro-hormonales como los del sistema simpático y los renales, sistema renina-angiotensina-aldosterona, y vasopresina actúan en parte aumentando la precarga y, en consecuencia, activando el mecanismo de Frank-Starling (ver más adelante).

Sistema nervioso central

A nivel del sistema nervioso central, esta situación de hipovolemia relativa, induce la secreción de vasopresina o hormona antidiurética que estimula al centro de la sed y la reabsorción de sodio y agua. La vasopresina (hormona antidiurética) se encuentra elevada entre dos y cinco veces los valores normales en algunos pacientes con IC (60). En condiciones normales, la producción y liberación de vasopresina por la hipófisis responde a factores osmóticos, de tal forma que un aumento de la osmolaridad plasmática induce su liberación. Por otro lado, existen receptores de estiramiento en las aurículas, sobre todo la aurícula izquierda, que responden a la distensión auricular con la inhibición de la liberación de vasopresina. En la IC severa se produce una pérdida de la sensibilidad de estos receptores que dejan de responder al estiramiento disparándose la liberación de vasopresina (61). Esta es un potente vasoconstrictor que contribuye al aumento de la postcarga. Además, produce retención de agua aumentando la precarga y contribuyendo a la hiponatremia que se observa en los estadios avanzados de IC crónica (47,58).

CAMBIOS CARDÍACOS GENÉTICOS Y MOLECULARES

Las alteraciones moleculares que se producen en el corazón insuficiente tienen muchas similitudes con las que encontramos en el anciano que tienden a

reproducir el fenotipo del miocito fetal (62). El resultado es que el corazón se hace dependiente de la producción energética glicolítica y del ciclo del calcio extracelular, lo que conlleva un enlentecimiento tanto de la excitación-contracción como de la relajación, implicando esto último un deterioro hemodinámico para estos pacientes.

La regresión hacia el fenotipo fetal afecta tanto a la miosina (cadenas pesada y ligera) como a la Troponina (I y T) (12). Las proteínas miofibrilares sintetizadas como consecuencia del estrés hemodinámico tienen las características de las miofibrillas del miocardio fetal que tienen una menor actividad ATPasa y una menor velocidad de acortamiento con lo que el cambio ofrece la ventaja de un menor consumo energético (63). Esto resulta particularmente importante ya que sabemos que el miocardio de los pacientes con IC presenta un déficit de fosfatos de alto valor energético, con disminución de los niveles de fosfocreatinina y de ATP, que parece ser más importante en los casos de sobrecarga de presión (estenosis aórtica) que en los de sobrecarga de volumen (insuficiencia aórtica) (12). Este déficit energético también se refleja en la menor producción de energía que se produce en las mitocondrias del miocardio insuficiente (64) que son de menor tamaño y más numerosas que la del miocardio sano.

La longitud de la fibra miocárdica antes y durante la contracción determina el grado de activación del ion calcio en el proceso de contracción (65). Estudios experimentales demuestran que en el ventrículo sometido a sobrecarga, la primera respuesta es la elongación de los sarcómeros hasta alcanzar un punto óptimo de separación entre miofilamentos de 2,2 micras; mayores elongaciones no sólo no mejoran la contracción sino que promueven hipertrofia y disminución de la contractilidad (66). El incremento del estrés de la pared ventricular lleva a la inducción de protooncogenes específicos (c-fos y c-myc) que sintetizan miofibrillas (63). El incremento subsecuente de sarcómeros lleva al engrosamiento de la pared reduciendo el estrés ventricular al distribuirse el exceso de tensión entre un número mayor de sarcómeros.

En la hipertrofia patológica que se asocia a la IC, a diferencia de la hipertrofia fisiológica del deportista, además del aumento del número de sarcómeros, también se produce un aumento desproporcionado de los fibroblastos y de la matriz colágeno intersticial que contribuyen al aumento del grosor de la pared, constituyendo el dato distintivo de la hipertrofia patológica (59).

CAMBIOS CARDÍACOS MACROSCÓPICOS Y HEMODINÁMICOS

Cuando se produce un daño miocárdico se deteriora la capacidad de vaciamiento del ventrículo durante la sístole aumentando por tanto el volumen de sangre al final de la diástole y la tensión que se ejerce en las fibras miocárdicas no dañadas durante la diástole. El ventrículo responde a este incremento en la tensión diastólica o precarga potenciando su contracción.

Por la Ley de Frank Starling, la energía liberada en cada contracción es proporcional a la elongación de la fibra muscular cardíaca al final de la diástole y, por tanto, depende fundamentalmente del volumen telediastólico (47) por lo que la contracción miocárdica es más eficaz conforme aumenta la longitud inicial de la fibra miocárdica (es decir, conforme aumenta el volumen telediastólico ventricular). En el corazón sano, a medida que aumenta el volumen telediastólico aumenta la fuerza de contracción y el volumen de eyección pero esto solo sucede hasta un límite, pasado el cuál no aporta beneficio a la contracción cardíaca, y, sin embargo, el aumento de presiones retrógradas lleva a la trasudación de líquido a distintos niveles, que originan los síntomas congestivos de IC. Esto sucede porque el corazón insuficiente, aunque también responde a la ley de Frank-Starling, lo hace con un tipo de curva más baja y aplanada que acaba en una parte descendente. Es decir, aumentos importantes del volumen de llenado se siguen de incrementos menores del volumen de eyección hasta llegar a un punto sobrepasado el cual el volumen de eyección comienza a disminuir (66A). Los ventrículos muy dilatados trabajan en la parte más elevada de la curva, por lo que aumentos adicionales del

volumen diastólico desplazan el volumen de eyección hacia la parte descendente de la misma, es decir, a pesar de un mayor llenado, decrece la expulsión.

El corazón dilatado e insuficiente es mucho más dependiente de la postcarga que de la precarga. Mientras el corazón sano puede soportar grandes aumentos de la postcarga sin apenas modificar el gasto cardíaco, en la IC, en presencia de un corazón dilatado, cualquier pequeño incremento en la postcarga puede llevar a un descenso sustancial del gasto cardíaco. Y, a la inversa, un descenso en la postcarga puede incrementar sustancialmente el gasto cardíaco (67).

Aunque el mecanismo compensador de Frank-Starling es útil a corto plazo, cuando se necesita su actuación crónica tiene efectos que a la larga van a resultar adversos y facilitan la progresión de la IC (67A, 67B). La distensión crónica de la fibra miocárdica promueve la hipertrofia y remodelado de la pared ventricular; también aumenta la tensión diastólica y sistólica de la pared, lo que determina un incremento de los requerimientos metabólicos de oxígeno y en consecuencia favorece la isquemia, especialmente en el subendocardio. Aunque la sobrecarga aguda, de presión o volumen, determina inicialmente incrementos de la contractilidad posteriormente se sigue de depresión contráctil. El deterioro de la contractilidad se manifiesta por reducción en la velocidad máxima de acortamiento circunferencial, disminución del desarrollo de tensión durante la fase de contracción isovolumétrica, y más adelante por disminución de la fracción de eyección.

Según la ley de Laplace ($T = P \times R/H$) la tensión (T) a la que está sometida la pared ventricular es directamente proporcional a la presión (P) intraventricular y al radio (R) de la cavidad, e inversamente proporcional al grosor (H) de la pared ventricular. Así, ante una sobrecarga de presión o una dilatación ventricular el corazón responderá hipertrofiando su pared en un intento de mantener la tensión de pared y, por tanto, el consumo miocárdico de oxígeno.

La hipertrofia miocárdica se desarrolla como consecuencia de una sobrecarga hemodinámica impuesta al ventrículo, constituyendo uno de los mecanismos compensadores antes mencionados que permiten al ventrículo sobrellevar dicha carga. Sin embargo, un ventrículo sometido durante un período prolongado de tiempo a una carga anormalmente alta, terminará fracasando a pesar de la hipertrofia ventricular produciéndose IC (20). Se pueden diferenciar clásicamente dos tipos de hipertrofia según el tipo de sobrecarga: concéntrica y excéntrica.

Hipertrofia Concéntrica: La activación simpática mantenida además de generar daño miocárdico y provocar arritmias, aumenta la postcarga al aumentar las resistencias periféricas. Ante una sobrecarga de presión o aumento de la postcarga sobre el ventrículo izquierdo, como ocurre en la hipertensión o en la estenosis aórtica, se produce hipertrofia ventricular concéntrica en un intento de mantener la tensión de pared y evitar la aparición de síntomas clínicos.

En este caso, la IC sobreviene por una dificultad al llenado ventricular por mala relajación del miocardio hipertrófico en diástole que impide que el ventrículo se llene de sangre de forma adecuada aumentando la presión de forma retrógrada en aurículas y sistema venoso. No suele haber, por tanto, en los estadios iniciales disfunción sistólica ventricular. Sin embargo, esta hipertrofia patológica se acompaña de fibrosis, aumento del colágeno y cambios en la estructura proteica del miocito que a la larga condiciona un deterioro de la función contráctil, con disfunción sistólica.

La dificultad al llenado ventricular no es exclusiva de la hipertrofia y también puede deberse a una obstrucción en el tracto de entrada ventricular como sucede en la estenosis mitral y tricuspídea o a un impedimento de la cámara ventricular para distenderse en diástole como ocurre en el taponamiento cardíaco, constricción pericárdica o miocardiopatía restrictiva.

Hipertrofia Excéntrica: Ocurre en las situaciones de sobrecarga de volumen, con dilatación de la cavidad (miocardiopatía dilatada, insuficiencia valvular y/o aórtica). Se acompaña de cierto grado de disfunción ventricular sistólica. Los mecanismos de adaptación no solo son vasculares, sino que también afectan al corazón, que al someterse a presiones de llenado altas se hipertrofia y dilata aumentando su volumen. Con ello para un mismo acortamiento, el volumen expulsado es mayor, intentando compensar de esta manera su disminución de la contractilidad. Por tanto, la hipertrofia cardíaca, tanto cuantitativa como cualitativamente reduce los requerimientos de energía del corazón sometido a sobrecarga.

Aunque los mecanismos adaptativos en un primer momento son beneficiosos, si la situación se perpetúa, tienen efectos negativos y la enfermedad va progresando a medida que estos mecanismos endógenos, que inicialmente tratan de ser compensadores, ejercen efectos adversos sobre el corazón. Así la dilatación de la cámara aumenta el volumen latido inicialmente, pero si progresa, el aumento del radio de la cámara o su espesor incrementa la tensión, disminuyendo el rendimiento cardíaco. También la dilatación ventricular distiende el anillo mitral originando regurgitación.

REACCIÓN INFLAMATORIA / CITOQUINAS / APOPTOSIS

Las citoquinas son una familia de péptidos con múltiples funciones biológicas (Tabla F1), entre las que destaca la inflamación. El importante papel que desempeñan en la fisiopatología de la IC es cada vez más evidente (68). Están implicadas tanto en los mecanismos de compensación adaptativos, estimulando la hipertrofia miocárdica, como en la respuesta maladaptativa perjudicial, con efectos inotrópicos negativos (69) y la puesta en marcha de la muerte celular programada (apoptosis) (12).

Narula y cols han observado que la intensidad de la apoptosis de los cardiomiocitos se relaciona con la severidad de la disfunción ventricular y del

deterioro hemodinámico en los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (69A).

Factor de necrosis Tumoral	Interleuquinas 2-7, 9-13
Interferones	Linfotoxina
Factor transformador del crecimiento Beta	Hormona del crecimiento
Prolactina	Eritropoyetina
Trombopoyetina	Factor inhibidor de la leucemia
Factor estimulador de las colonias de granulocitos	

Tabla F1– Miembros de la familia de las citoquinas.

Posiblemente la citoquina más estudiada en el ámbito de la IC ha sido el factor de necrosis tumoral o caquectina, al que se ha implicado en el desarrollo de la caquexia que acompaña algunos estados avanzados de IC. Se sabe que la caquexia de estos pacientes es distinta a la provocada por la malnutrición (70). En la malnutrición la pérdida de peso es principalmente a expensas del tejido adiposo, mientras que los pacientes con IC se pierden fundamentalmente tejidos magros (71). También se distingue de la atrofia muscular por inactividad, por ejemplo la pérdida de la forma lenta de la miosina es muy superior en la caquexia cardíaca. De todas formas los pacientes con IC padecen malnutrición (72) y también inactividad, por ello la etiología de la caquexia se puede considerar multifactorial (73).

La importancia de estas citoquinas nos la demuestra el peor pronóstico de los pacientes a medida que aumentan los niveles de estos mediadores de la inflamación. Además de una acción sistémica de las citoquinas, presente sobre todo en los estadios finales de la IC existe también una acción local, que puede aparecer en pocos minutos tras un stress y parecen estar implicados en la respuesta inicial del corazón ante una sobrecarga hemodinámica.

ENVEJECIMIENTO E IC

Muchos de los cambios morfológicos y fisiológicos que se producen durante el envejecimiento (ver tabla F2) son similares o, incluso, coincidentes con las alteraciones patológicas de los enfermos con IC. Estos cambios hacen que el umbral que presentan los ancianos para el desarrollo del síndrome de IC sea más bajo (28B), con un aumento de la vulnerabilidad por disminución de la capacidad de respuesta a la agresión, lo que explicaría el aumento de prevalencia e incidencia de IC con la edad.

Cambios Morfológicos	Cambios Funcionales
↑ Grosor ventrículo izquierdo	↑ Postcarga y ↓ Precarga
↓ nº miocitos y ↑ tamaño	↓ Diástole (↓ fase de llenado rápido)
Calcificaciones mitral y aórtica	↓ Perfusión coronaria
Degeneración mixoide mitral y tricuspídea	↑ participación de aurícula en llenado ventricular
↑ áreas de fibrosis (microinfartos)	↓ FC máxima
↑ colágeno intersticial	↓ consumo máximo de O ₂
Depósitos de tejido amiloide	↓ respuesta barorreceptora
↓ nº de células sinusales	↑ catecolaminas y péptido atrial natriurético
↓ receptores adrenérgicos	↓ renina, angiotensina y aldosterona

Tabla F2. Principales cambios cardíacos durante el envejecimiento (adaptado de 28A).

↑: aumento. ↓: disminución.

c) ETIOLOGÍA

Desde un punto de vista clínico es útil clasificar las causas de IC en tres grupos:

Factores determinantes. Pueden entenderse como la causa primaria de la IC. En términos globales, cualquier cardiopatía puede provocarla en estadios avanzados (ver tabla E1).

FALLO DE LA CONTRACTILIDAD

Primario: Miocardiopatía dilatada, miocarditis. Cardiopatía isquémica.

Secundario: - Sobrecarga crónica de volumen (aumento de la precarga): insuficiencia mitral y aórtica; shunts izquierda derecha; fistulas arterio-venosas (como en la enfermedad de Paget); estados circulatorios hiperquinéticos y aumento del volumen circulante.

- Sobrecarga crónica de presión (aumento de la postcarga): estenosis aórtica; estenosis pulmonar; hipertensión e hipertensión pulmonar.

FALLO DE LA COMPLIANCE

Taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva. Miocardiopatías hipertrófica y restrictiva. Cardiopatía isquémica. Hipertrofia cardíaca (por sobrecarga de presión). Sobrecarga aguda de volumen (insuficiencias valvulares agudas).

ARRITMIAS

Taquiarritmias, bradiarritmias, bloqueos cardiacos.

Tabla E1 Factores determinantes de IC.

Factores desencadenantes. Son los eventos que ponen de manifiesto el síndrome de IC sobre un paciente que presenta una causa primaria o determinante (tabla E2).

Ante un paciente que acude por un cuadro sugerente de IC o empeoramiento de su clase funcional es importante diagnosticar no sólo la causa primaria de ésta sino también el factor o factores que la han precipitado. Estos factores desencadenantes actúan sobre pacientes estabilizados clínica y hemodinámicamente provocando la aparición del síndrome clínico de la IC (73C). En muchas ocasiones, un paciente con una causa primaria subyacente de IC no evidencia sus primeras manifestaciones hasta que se añade un factor desencadenante, lo cual hace que la cardiopatía crónica pase desapercibida para el clínico. Esto es lo que sucede cuando un paciente con estenosis mitral o disfunción ventricular clínicamente silentes presenta IC tras entrar en fibrilación auricular paroxística. Sin embargo en la mitad de los pacientes ingresados con IC no se encuentra una clara causa desencadenante (23A)

NECESIDAD DE UN MAYOR GASTO CARDIACO: Infecciones. Anemia. Estados circulatorios hiperquinéticos. Embarazo. Tirotoxicosis. Ejercicio físico excesivo. Crisis emocional. Sobrecarga de fluidos. Aumento de sal en dieta. Fármacos retenedores de sodio (antiinflamatorios).

AUMENTO DE LA POSTCARGA: Hipertensión arterial. Embolismo Pulmonar

DISMINUCIÓN DE LA CONTRACTILIDAD: Isquemia miocárdica. Fármacos inotrópicos negativos.

ALTERACIONES DE LA FRECUENCIA CARDÍACA: Taquiarritmias. Bradiarritmias.

REDUCCIÓN O SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO: Probablemente la causa más frecuente

Tabla E2 Factores desencadenantes de IC.

Factores de riesgo: Son marcadores de una mayor predisposición para la aparición del síndrome, pero no existe una relación directa o dependiente con su aparición, es decir, no son causa necesaria para que se desarrolle la IC (tabla E3).

Estos factores de riesgo son los importantes desde el punto de vista epidemiológico y en ellos nos vamos a centrar.

Se consideran factores de riesgo para la IC la edad, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular, diabetes, obesidad, tabaco, insuficiencia renal, hipertrofia ventricular izquierda o la capacidad vital (74-76). Hablar de un solo factor es difícil ya que en muchos pacientes coinciden varios (76A), siendo frecuente encontrar pacientes con cardiopatía hipertensiva, diabéticos y que, además, sufren un infarto agudo de miocardio. Sería, por tanto, un error considerar a uno de ellos como la única causa de la IC. Además en un tercio de los casos no se puede aclarar la etiología de la IC de forma no invasiva (77).

Edad

Hipertensión arterial e Hipertrofia ventricular izquierda

Cardiopatía isquémica y Enfermedad vascular

Diabetes

Obesidad

Tabaco

Insuficiencia renal

Capacidad vital

Tabla E3 Factores de riesgo para IC.

La IC es el resultado final común de múltiples procesos patológicos que provocan disfunción del miocardio. La información en torno a qué situaciones favorecen la aparición de IC proviene de numerosos estudios, entre ellos el de Framingham en EE.UU. (8) o los estudios de estudio Goteburgo y Londres en Europa (78,79) así como por la valoración retrospectiva y seleccionada de los grandes estudios multicéntricos de los últimos años (77,80). Un reciente estudio realizado en una población de 65 o más años (76) ha permitido cuantificar que porcentaje de riesgo atribuible corresponde a cada factor de riesgo.

La enfermedad coronaria y la hipertensión (una sola o ambas) son las responsables de la mayoría de los casos de IC del mundo desarrollado contribuyendo con más del 75% de los casos en el estudio Framingham.

Las patologías valvulares tienen una menor importancia que antaño (81) salvo en el caso de la estenosis aórtica degenerativa en el sujeto de edad avanzada. Además existen datos que apuntan a un aumento de la prevalencia de la miocardiopatía dilatada idiopática en los últimos años (82, 82A). En Suecia la incidencia de esta miocardiopatía como causa de IC osciló entre el 0,4 % para el sector de población entre los 16 y 25 años y el 9,6 % para la población entre 56 y 65 años (83). Considerando exclusivamente el grupo de miocardiopatías (84), en el 87 % de las ocasiones la causa de la IC es una miocardiopatía dilatada; en el 2 (varones) al 6 % (mujeres) la causa es una miocardiopatía hipertrófica, y finalmente en el 8 % la IC es secundaria a una miocardiopatía alcohólica. La miocardiopatía restrictiva tiene una menor importancia del punto de vista epidemiológico.

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial podría ser el factor de riesgo más significativo, teniendo en cuenta que el 20%-25% de la población mayor de 18 años es hipertensa, cifra que puede subir hasta el 41% en mayores de 65 años (76), esta

alta prevalencia podría hacer que pese a que el riesgo relativo de padecer IC de los hipertensos sea menor que el de los pacientes con cardiopatía isquémica (1.4 vs 1.9) el riesgo atribuible sea similar en ambas patologías (12.8 vs 13.1%) (76). La entidad más frecuentemente constatada en el estudio Framingham fue la hipertensión, en el que hasta un 91% de los pacientes con IC presentaban historia de hipertensión arterial (44). Cifras superiores a 160 / 95 mmHg fueron detectadas en el 76 % de los varones y en el 79 % de las mujeres que desarrollaron IC y fue la única causa identificable en el 30% de varones y 20% de mujeres (cofactor en otros 33% y 25% respectivamente) (8).

Sin embargo los datos del estudio Goteburgo y Londres en Europa (78,79) no han confirmado que la hipertensión sea una causa tan frecuente de IC. Puede que ello se deba, al menos en parte, a que muchos individuos con enfermedad coronaria no tienen síntomas, siendo imposible diagnosticar su patología isquémica en un estudio como el Framingham que solo usó datos clínicos y no invasivos. Además sabemos que incluso en la cohorte del estudio Framingham la importancia de la hipertensión y de la enfermedad valvular como causantes de IC ha disminuido con el tiempo. En el caso de la hipertensión arterial su prevalencia bajó un 10% en varones y un 30% en mujeres (81), mientras que aumentan otros factores como la cardiopatía isquémica y la diabetes.

Datos actuales nos hablan de menores porcentajes de IC debidos a hipertensión arterial. En el registro del estudio SOLVD (80), se considera que la hipertensión arterial justifica el 15% de los casos en varones y el 22% en mujeres y en el estudio de Londres (79) la hipertensión sólo apareció en el 6 % de las ocasiones (probablemente debido al método de selección de pacientes). En una revisión de 31 estudios se encontró que la hipertensión sólo era la causa primaria de IC en 4% de los pacientes (85).

También es importante referir que los pacientes con historia de hipertensión previa pueden ser normotensos en el momento de presentar IC (86,86A) lo que dificulta aún más la clasificación etiológica.

El riesgo de IC aumenta progresivamente con la intensidad de la hipertensión arterial y guarda relación tanto con la presión arterial sistólica como con la diastólica. La presencia de hipertensión arterial sistólica aislada, tan frecuente en ancianos, también se relaciona con la IC y podría contribuir a la mayor prevalencia de ésta en dicho grupo. La presencia añadida de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma es un riesgo adicional de primer orden, ya que la probabilidad de desarrollar IC es 17 veces mayor que en la población sana (81).

Cardiopatía isquémica

El estudio Framingham sólo encontró evidencias de enfermedad coronaria (de manera no invasiva) en el 42% de los varones y en un 25% de las mujeres (8), muy por detrás de la hipertensión. La enfermedad coronaria era la responsable de IC sobre todo a través del infarto de miocardio (un 20% de los pacientes que sufrían un infarto agudo de miocardio desarrollaban IC en un plazo de 5-6 años). Sin embargo la importancia de la enfermedad coronaria como causa primaria de IC en el estudio Framingham ha ido creciendo con el paso del tiempo (81), pasando de un 22% en la década de 1950 al 36% en la década de 1960, 53% en la década de 1970 y 67% en la década de 1980.

En los últimos años, al menos en parte fruto del mejor diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, el factor de riesgo más importante parece ser la cardiopatía isquémica (76,77,86-89), estimándose que está presente en al menos el 60%-65% de estos pacientes (90), con frecuencias de hasta el 68% en varones y del 38% en mujeres (91). Los pacientes con cardiopatía isquémica desarrollan IC con una frecuencia hasta diez veces superior a la población sin cardiopatía, especialmente cuando se asocia a hipertensión arterial.

En una revisión de artículos publicados entre Julio 89 y Junio 90 (85) se sugiere que la CI es la patología dominante. Sin embargo si verificamos las características de la población global estudiada en esta revisión vemos que sólo hay un 20% de mujeres y la edad media era baja, 54,2 años, lo que podría

afectar al alto porcentaje (50.3%) de cardiopatía isquémica encontrado. En trece estudios multicéntricos sobre tratamiento de IC publicados en el New England Journal of Medicine en los últimos diez años y que incluyeron a más de 20.000 pacientes en total, el porcentaje de casos que tenían como causa subyacente de IC la cardiopatía isquémica fue incluso superior, en torno al 70% de los mismos (92). En el estudio SOLVD (93), el 80% de los pacientes con IC tenían antecedente de cardiopatía isquémica. En el estudio de Londres (79) la enfermedad coronaria fue el diagnóstico más frecuentemente establecido (41%), mientras que en el 36% no existió una causa definitiva para la IC. La hipertensión sólo apareció en el 6% de las ocasiones y las lesiones valvulares en el 9%.

La variabilidad de frecuencia de aparición de la cardiopatía isquémica como causa de IC se debe no sólo a la distinta población de los estudios sino también a los criterios que se usaron para diagnosticar la enfermedad coronaria. En un estudio poblacional de pacientes con IC menores de 75 años a los que se realizó coronariografía se atribuyó a la enfermedad coronaria el 52% de los casos de IC (87).

La IC puede llegar a convertirse en la principal manifestación de la cardiopatía isquémica, especialmente en aquellos pacientes en los que la presencia de infartos previos ha condicionado la sustitución del tejido miocárdico por una escara fibrosa (94-96). El antecedente de infarto de miocardio sintomático o silente es el factor aislado más importante, implicando un riesgo 10 veces superior al de la población sana durante el primer año y hasta 20 veces superior en los años siguientes. La fibrinólisis precoz ha demostrado disminuir los síntomas de IC tras un infarto agudo de miocardio (96A). La presencia de angina sin infarto sólo supone la mitad del riesgo calculado para la población con infarto (84). La resolución de la isquemia con revascularización disminuye la IC en los pacientes con enfermedad coronaria (96B).

Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus incrementa el riesgo de IC, sobre todo en mujeres y pacientes menores de 65 años (97). La diabetes actúa fundamentalmente a través de mecanismos indirectos -, entre ellos, la asociación con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y dislipidemias, - como directamente, ya que puede producir miocardiopatía diabética, en relación con microangiopatía miocárdica (97). En el estudio Framingham la diabetes aumentó el riesgo de padecer IC entre dos y siete veces, lo que sugiere un aumento independiente de la enfermedad coronaria (98).

En algunos estudios el ser diabético incrementa de forma independiente el riesgo de padecer IC en casi 3 veces (99), aunque en ancianos el incremento probablemente sea menor (1.4 en un estudio con edad media de 81 años (100)). La diabetes puede producir cambios importantes en el miocardio, tanto estructurales como funcionales que incrementan el riesgo de padecer IC.

La proteinuria, que tiene un valor predictivo independiente para desarrollo de IC en el estudio Framingham, es un indicador de daño multiorgánico (afectación renal en la hipertensión arterial y diabetes) y de ahí su relación con la IC.

Por último, hay que reseñar que la prevalencia de diabetes en los pacientes con IC está aumentando: en el estudio Framingham la tasa de este incremento fue del 20% por década (81).

Edad

Tal y como han demostrado Adams (101), Ghali (82), Khand (102) y otros autores la incidencia y la prevalencia de la IC aumenta con la edad. En el estudio Framingham la prevalencia de IC pasaba del 1% en la quinta década hasta el 10% en la octava (84). También en el de Londres (103) es a partir de 65 y sobre todo de 75 años cuando se acumulan los casos de IC. En el estudio Consensus (104) la edad media del grupo con IC grado IV fue 71 años. Es a

partir de los 65, y sobre todo de los 75 años, cuando se acumulan la mayor parte de los casos de IC (30,37), incluso cuando estudiamos una población de pacientes ancianos la edad sigue siendo un predictor de desarrollo de IC (99).

Sexo

Aunque ambos sexos se afectan de forma similar, en los más jóvenes predominan los varones y entre los de más edad las mujeres, en clara relación con la incidencia de cardiopatía isquémica (84,98), además en la mujer anciana aumenta la incidencia de hipertensión arterial y diabetes. Sin embargo en un estudio realizado en mayores de 65 años el sexo masculino siguió siendo un predictor independiente de riesgo de padecer IC (99).

Obesidad

La obesidad incrementa ligeramente el riesgo de IC, aumentando el trabajo cardíaco y facilitando la HTA, diabetes y dislipidemias. Además, sabemos que el sobrepeso es un factor de riesgo independiente de IC (78,99,105).

Colesterol

Aunque el colesterol total no les un factor de riesgo independiente de IC, una relación aumentada de colesterol total / HDL se asocia fuertemente al riesgo de padecer IC (86), presumiblemente debido al aumento de enfermedad coronaria.

Tabaco

El hábito tabáquico también se relaciona con la IC, probablemente por ser un potente factor de riesgo para la cardiopatía isquémica. La relación del tabaco con la IC disminuye a medida que aumenta la edad (78).

d) DIAGNÓSTICO

El espectro sintomatológico de la IC es muy variable, oscilando desde las formas benignas en las que los pacientes sólo presentan síntomas tras intensos esfuerzos, hasta las formas más severas en las que una simple inspección física nos alertará sobre la posibilidad de enfermedad. Asimismo, las manifestaciones clínicas se verán influenciadas en gran medida por múltiples factores como la edad, etiología de la enfermedad cardíaca, gravedad y evolución de la cardiopatía, cavidades afectadas, causas desencadenantes, tratamiento coadyuvante, que siempre será necesario considerar.

SÍNTOMAS

DISNEA

La dificultad respiratoria es el síntoma por excelencia de la IC izquierda (106,107). En su fisiopatología probablemente intervienen múltiples factores siendo los más importantes el edema alveolar, el bajo gasto cardíaco y la fatiga de los músculos esqueléticos (108-112). La disnea tiene una sensibilidad moderada para el diagnóstico de IC pero una especificidad muy baja (86,113). Según los diferentes tipos de presentación y grados de severidad podemos dividir la disnea en: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, disnea de reposo y edema agudo de pulmón.

Disnea de esfuerzo

Es el síntoma más frecuente de IC, y suele ser el inicial (20). Conforme progresa la IC, disminuye el umbral de esfuerzo que causa disnea. Este síntoma puede no observarse en pacientes que limiten su actividad física, por sedentarismo o impotencia funcional.

Ortopnea

Es la disnea que se presenta en posición supina y desaparece cuando el paciente se pone en posición sentada. Se debe a la redistribución de líquidos desde el abdomen y las extremidades inferiores hacia el tórax causando un aumento de la presión hidrostática en los capilares pulmonares (113A). Se cuantifica según el número de almohadas necesarias para dormir, siendo este número un buen índice de severidad de la ortopnea. A diferencia de la disnea paroxística nocturna, la ortopnea ocurre de manera rápida, dos o tres minutos tras acostarse, estando despierto, desapareciendo al levantarse también en minutos.

Disnea paroxística nocturna

Son episodios que despiertan al paciente del sueño de manera súbita, con intensa sofocación y sensación de muerte, abundante tos y, frecuentemente, sibilancias. El paciente se despierta de manera brusca con intensa sensación de ahogo, comentando habitualmente que se encuentra mejor al salir a la ventana a tomar aire. Se produce un componente añadido de broncoespasmo debido a la congestión de la mucosa bronquial, lo cual dificulta aún más el trabajo respiratorio. A diferencia de la ortopnea, el ataque suele persistir con el paciente ya incorporado durante 30 minutos o más. La disminución de la estimulación adrenérgica del ventrículo izquierdo durante el sueño, la redistribución de líquidos en posición supina y la depresión del centro respiratorio durante la noche son los principales factores que se implican en su fisiopatogenia (114).

Edema Agudo de Pulmón

Es la forma más grave de disnea cardial, con disnea extrema, estertores en ambos campos pulmonares, esputos hemoptoicos, palidez cutánea y sudación fría.

FATIGA Y DEBILIDAD / SÍNTOMAS URINARIOS Y CEREBRALES

La astenia y debilidad se relacionan con disminución de la perfusión del músculo esquelético ante un bajo gasto cardíaco.

La nicturia es uno de los síntomas más tempranos de IC. Se debe a que tras adoptar el decúbito supino, al disminuir el déficit del gasto cardíaco en relación con las demandas de oxígeno disminuye la vasoconstricción renal y aumenta la formación de orina. La oliguria es síntoma de IC avanzada, apareciendo como consecuencia de una hipoperfusión renal en el marco de un gasto cardíaco disminuido.

Los síntomas cerebrales son frecuentes en pacientes de edad avanzada e IC graves, sobre todo si hay un componente añadido arterioesclerótico cerebral, la hipoxemia arterial y la disminución de la perfusión del sistema nervioso central, pueden ocasionar síntomas como confusión, pérdida de memoria, cefalea, dificultad en la concentración, angustia, insomnio, y en ocasiones incluso cuadros psicóticos con alucinaciones.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El examen físico proporciona información no sólo del diagnóstico de IC, sino también de la causa determinante que la provoca. En cuanto al diagnóstico de IC la exploración tiene una alta especificidad pero con una baja sensibilidad (113).

PRESIÓN VENOSA YUGULAR

La elevación de la presión venosa yugular refleja un aumento en la presión de la aurícula derecha. Sin embargo muchos pacientes con IC, incluso severa, no tienen aumento de la presión venosa yugular (18).

En la IC derecha moderada, la presión venosa yugular puede ser normal en reposo, pero, sin embargo, el ventrículo derecho no es capaz de adaptarse a un incremento rápido del retorno venoso, como en la maniobra del reflujo hepatoyugular (115).

AUSCULTACIÓN PULMONAR

Son frecuentes los estertores pulmonares de predominio inspiratorio en las bases junto a matidez, debido a la acumulación de líquido en los alveolos por el aumento de la presión capilar pulmonar. Si la situación es más grave como ocurre en el edema agudo de pulmón, junto a la aparición de éstos aparecen subcrepitanes y sibilancias generalizadas acompañados de esputos hemoptoicos. No obstante, la ausencia de estos signos auscultatorios no excluye un incremento significativo de la presión capilar pulmonar.

AUSCULTACIÓN CARDÍACA

Se encuentra un tercer tono en un alto porcentaje de pacientes, sobre todo en los pacientes con grados avanzados de IC y no se asocia a ninguna etiología en particular aunque sí a un mal pronóstico. Es un signo poco específico con un bajo acuerdo inter-observador (18). Se debe a un gradiente elevado de presión entre aurícula y ventrículo durante el llenado rápido, a causa de un aumento de la presión auricular y de una distensibilidad del ventrículo probablemente alterada. La auscultación cardíaca también revela la existencia de soplos que nos pueden alertar a la presencia de valvulopatía o miocardiopatía hipertrófica. Por último la presencia de tonos arritmicos sugiere fibrilación auricular

HEPATOMEGALIA / EDEMA CARDÍACO / HIDROTÓRAX

La hepatomegalia suele aparecer antes de la presencia de edemas periféricos y persistir aún después de la desaparición de éstos. Los edemas son casi simétricos y suelen aparecer en zonas inferiores y declives del cuerpo, es decir, en región pretibial y tobillos en los pacientes ambulatorios y en la sacra de pacientes encamados.

El hidrotórax o derrame pleural suele ocurrir cuando hay una elevación marcada de la presión en ambos sistemas venosos, pero también si aparece sólo en uno de ellos. Cuando aparece en el lado izquierdo suele deberse a incremento de la presión venosa pulmonar, y en el lado derecho por aumento de la sistémica, siendo ésta la localización más frecuente. Al presentarse el derrame, la disnea empeora.

La ascitis ocurre como consecuencia de filtración de líquido por hipertensión en las venas hepáticas y peritoneales, en el marco de una hipertensión venosa sistémica crónica.

IC SEVERA

Los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda severa no toleran la exploración en decúbito por ortopnea. En los casos de hipertensión venosa sistémica crónica importante presentan exoftalmos (116) y los afectos de insuficiencia tricuspídea severa tienen pulsaciones sistólicas muy llamativas en globos oculares y venas del cuello. La cianosis labial y acra, la ictericia y el rubor malar pueden estar asimismo presentes. Las extremidades se encontrarán con frecuencia frías y pálidas debido a la hipoperfusión periférica y la excesiva actividad adrenérgica existente.

Puede aparecer caquexia como consecuencia del aumento del metabolismo (mayor trabajo muscular respiratorio, aumento del consumo de oxígeno miocárdico), la liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral (71) y la malnutrición (72) derivada de la anorexia, náuseas, vómitos y alteración de la absorción intestinal por congestión de venas intestinales, (incluso en ocasiones con aparición de una enteropatía pierdepoteínas (117)).

La fiebre ligera ($< 38^{\circ}$) se debe a vasoconstricción periférica cutánea, y por tanto a menor pérdida de calor.

Cómo podemos ver en la tabla D1 la clínica (síntomas y signos) tiene una alta especificidad para el diagnóstico de IC, aunque con una baja sensibilidad.

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)
<u>Síntomas</u>			
Disnea	66	52	23
Ortopnea	21	81	2
Disnea nocturna	33	76	26
Historia de edemas	23	80	22
<u>Exploración Física</u>			
Taquicardia >100	7	99	6
Crepitantes	13	91	27
Edemas	10	93	3
Galope 3er ruido	31	95	61
Ingurgitación yugular	10	97	2
<u>Radiografía de tórax</u>			
Cardiomegalia	62	67	32

Tabla D1 Sensibilidad, Especificidad y valor predictivo positivo (VPP) de los síntomas, signos y hallazgos de la radiografía de tórax para la presencia de fracción de eyección < 0.40 en una serie de 1306 pacientes con enfermedad coronaria (113).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Aunque las manifestaciones clínicas son importantes a la hora de sospechar la presencia de IC, debido a su bajo valor predictivo positivo (tabla

D1), la sospecha clínica se debe confirmar con pruebas complementarias objetivas (117A).

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Índice Cardiotorácico

La presencia de cardiomegalia, definida como un índice cardiotorácico (relación del máximo diámetro del corazón con el torácico) mayor o igual al 50% (117B), puede indicar una disfunción ventricular izquierda, aunque existe una mala correlación entre cardiomegalia y disfunción ventricular. Es posible la aparición de IC izquierda sin cardiomegalia como el infarto agudo, disfunción protésica o valvular aguda, miocarditis, estenosis mitral o aórtica y la miocardiopatía hipertrófica. Asimismo, la aparición de IC derecha sin cardiomegalia aparece en la pericarditis constrictiva, miocardiopatía restrictiva o el cor pulmonale (18).

Patrón Pulmonar

La radiografía de tórax permite también la valoración de los campos pulmonares. Las bases pulmonares están normalmente mejor perfundidas que los vértices, por eso los vasos que irrigan los lóbulos inferiores tienen un mayor calibre. Al aumentar la presión en las venas y capilares pulmonares aparece edema intersticial y perivascular, que se vuelve más evidente en las bases pulmonares, al ser mayor en ellas la presión hidrostática (117B). Con un incremento ligero de la presión capilar pulmonar, entre 13-17 mmHg, la compresión resultante de los vasos pulmonares basales hace que se igualen los tamaños con los de los vértices. Si la presión capilar pulmonar se encuentra entre 18-23 mmHg se produce una redistribución vascular pulmonar, con los vasos de lóbulos superiores de mayor tamaño que los inferiores, al dilatarse los primeros y constreñirse aún más los segundos. Con cifras de 20 a 25 mmHg

aparece un edema pulmonar intersticial, que puede ser bien septal (de localización interlobular, las llamadas líneas de Kerley), bien perivascular (con pérdida de definición de los vasos centrales y periféricos), o bien sub-pleural. Si la presión capilar pulmonar es superior a 25 mmHg aparece edema alveolar de aspecto difuso, con concentración de líquido alrededor de los hilios, el patrón llamado alas de mariposa, y ocasionales derrames pleurales uni o bilaterales: si es unilateral suele ser derecho. Este no es un signo de IC izquierda sino derecha y comparte mecanismo con la ascitis. El signo más específico de IC izquierda después de la medición invasiva de la presión capilar pulmonar es el hallazgo en la radiografía de tórax de redistribución venosa asociada a edema intersticial y/o alveolar (118).

Por último la radiografía de tórax es útil a la hora de descartar patología pulmonar, como diagnóstico diferencial o como causa precipitante de IC.

ANALÍTICA ELEMENTAL

El estudio analítico básico suele ser de escaso valor, salvo en contadas ocasiones. Ejemplo de esto último sería la detección de anemia que actúe como factor desencadenante o para descartar otras patologías que puedan justificar la clínica. Pueden encontrarse cierto grado de hiperazotemia prerrenal, con ligero aumento de urea y creatinina, proteinuria con aumento de la densidad de la orina, hiponatremia, etc. En casos de tratamiento con diuréticos puede encontrarse hipopotasemia. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas por congestión hepática y/o por necrosis hepática secundaria a bajo gasto (119). Los niveles de hormonas tiroideas pueden descubrir un hipo o hipertiroidismo.

Tanto el péptido natriurético auricular como el cerebral han demostrado resultados prometedores en lo que se refiere a una alta sensibilidad y es posible que en el futuro sean parte de la base del diagnóstico inicial de IC o disfunción ventricular asintomática (52).

ELECTROCARDIOGRAMA

Un electrocardiograma normal es raro en pacientes con IC (18,120) y deberá conducir a una revisión cuidadosa del diagnóstico.

En el diagnóstico etiológico, el electrocardiograma es útil para detectar la presencia de hipertrofia de cavidades, la existencia de ondas Q de necrosis (aunque la presencia de ondas Q sugiere un infarto de miocardio previo, en ausencia de una historia compatible es mandatorio confirmar la sospecha con otra prueba como el ecocardiograma), alteraciones de la repolarización sugestivas de ser isquémicas, alteraciones del ritmo (taquiarritmias o bradiarritmias), trastornos de conducción, patrones de sobrecarga sistólica o diastólica, patrones electrocardiográficos de alteraciones electrolíticas y alteraciones secundarias a fármacos (digoxina, antiarrítmicos, etc.).

ECOCARDIOGRAMA

Debería realizarse de forma rutinaria en todo paciente con IC. Presenta como ventajas su coste y seguridad; como inconvenientes, las diferencias interobservador e intraobservador, su limitación en pacientes con mala ventana acústica y su disponibilidad. El ecocardiograma nos permitirá no sólo valorar cuantitativamente el tamaño de las cavidades cardíacas, el espesor de sus paredes o la morfología de las válvulas sino que también nos permite una aproximación funcional no invasiva. La disponibilidad del Doppler y el Doppler color, además, permite el cálculo de datos hemodinámicos como gradientes valvulares, presión de arteria pulmonar o presencia de disfunción diastólica (121).

DIAGNOSTICO OBJETIVO DE IC

El concepto de IC y las manifestaciones clínicas que puede producir son conocidos y reconocibles habitualmente por los clínicos pero la sintomatología puede ser engañosa (por ejemplo, existen causas de disnea o de edemas de origen no cardíaco) y las pruebas complementarias pueden ser poco específicas. La cardiomegalia radiológica, utilizada como criterio en algunos estudios (104), puede ser secundaria a derrame pericárdico o masas mediastínicas. Además es obvio que la crisis de disnea nocturna, la fatiga de esfuerzo, los edemas, la hepatomegalia, los ruidos crepitantes en las bases pulmonares, etc., pueden ser manifestaciones de otras entidades también de alta prevalencia en el mismo grupo de población como la broncopatía crónica. Además la presencia de IC cierta no excluye que el origen de las manifestaciones clínicas sea otro.

Los estudios para conocer la historia natural de la enfermedad, con largos seguimientos, se enfrentan al desarrollo tecnológico que introduce cambios de progreso en el diagnóstico de la enfermedad, cambios que, si se incorporan, producen heterogeneidad de la muestra y, si se ignoran, dan lugar a que el grupo objeto de estudio epidemiológico no sea asimilable a la entidad manejada por los cardiólogos a diario. En el estudio Framingham (8) se ha seguido durante más de 30 años a 5.209 personas, de las que 485 desarrollaron IC. Los criterios diagnósticos que se aplicaron los primeros años no son los que se aplicaron posteriormente (el tiempo de circulación lengua-brazo, por ejemplo, fue desechado al cabo de cierto tiempo). Kannel reconoce (84) que hoy en día se podrían aplicar criterios más sensibles utilizando las nuevas tecnologías.

Revisando los criterios del estudio Framingham (tabla D2) vemos que algunos de ellos no se pueden usar en la práctica clínica habitual (por ejemplo medir el tiempo de circulación).

<u>Criterios mayores</u>	<u>Criterios menores</u>
Disnea paroxística nocturna u ortopnea	Edema de los miembros inferiores
Plétora yugular	Tos nocturna
Estertores	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Galope por tercer ruido	Capacidad vital 1/2 de la prevista
Aumento de la presión venosa yugular > 6 cm H ₂ O	
Tiempo de circulación > 25 segundos	
Taquicardia (frecuencia 120 lat/min)	
Reflujo hepatoyugular	
Pérdida de peso >4.5 Kg en 5 días de tratamiento	

Tabla D2 Criterios diagnósticos de IC usados en el estudio Framingham.

Se requerían 2 mayores o un mayor y dos menores para el diagnóstico.

Estos criterios tienen una especificidad del 63% y una sensibilidad del 63% para detectar una fracción de eyección < 0.40 (71A).

En el estudio de Boston, Johnson propone una clasificación cuantitativa basada en una serie de criterios a los que asigna una puntuación relativa (tabla D3); la obtención de seis puntos en esta clasificación supondría un diagnóstico sindrómico de certeza (122), pero las dificultades para incorporarlo a la práctica clínica son evidentes.

Criterios basados en la Historia Clínica

Disnea de reposo	4
Ortopnea	4
Disnea paroxística nocturna	3
Disnea caminando en llano	2
Disnea subiendo	1

Criterios basados en la Exploración física

Frecuencia Cardíaca 91 – 110 (>110)	1 (2)
Plétora yugular (>6 cm + hepatomegalia o edema)	2 (3)
Estertores basales (más que basales)	1 (2)
Sibilancias	3
Tercer ruido	3

Criterios basados en la Radiografía de Tórax

Edema alveolar	4
Edema intersticial	3
Derrame pleural bilateral	3
Cardiomegalia	3
Redistribución vascular	2

Tabla D3 Criterios diagnósticos de IC usados en el estudio de Boston.

Se requerían 8 a 12 puntos para un diagnóstico definitivo y de 5 a 7 se consideraba como posible y con 4 o menos puntos prácticamente se desechara el diagnóstico.

Estos criterios tienen una especificidad del 78% y una sensibilidad del 50% para detectar una fracción de eyección < 0.40 (86).

Aunque tanto los criterios de Framingham cómo los de Boston tratan de conseguir un diagnóstico objetivo, parte de los criterios de ambos estudios dependen de datos que pueden ser influidos por la subjetividad tanto del paciente como del médico, no permitiendo alcanzar la objetividad deseada. Por

último cabe destacar que estos criterios se basan exclusivamente en datos clínicos y de la radiografía de tórax, no usando datos del ecocardiograma, prueba básica para el diagnóstico de la IC según las guidelines de la Sociedad Europea de Cardiología (tabla D4) (18). Por todo ello, en nuestra opinión, urge revisar estos criterios.

Síntomas de IC (típicamente disnea y edema), en reposo o con ejercicio
Evidencia objetiva de disfunción cardíaca, en reposo
Y, en casos de duda:
Respuesta al tratamiento

Tabla D4 Criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología (18).

En la línea de lo anteriormente comentado Pyörölä (123) describe que la IC evoluciona, al menos en sus etapas iniciales y medias, por brotes, lo que hace que los criterios utilizados puedan faltar durante largos períodos de tiempo. En consecuencia, estos métodos para seleccionar el grupo de estudio, además de poco específicos, deben resultar poco sensibles.

Posiblemente, la forma más objetiva no sólo de detectar la presencia de IC, sino de cuantificar su grado, es la realización de ergometría con consumo de oxígeno, aunque ésta no es una prueba que se realice de rutina en muchos centros y, además, muchos pacientes con IC no la pueden realizar debido al avanzado estado de su enfermedad o a la comorbilidad asociada.

Gradación de la IC

La velocidad de progresión de la entidad y por tanto su historia natural y su mortalidad dependen fundamentalmente del grado de partida de la IC. La gradación de la IC es un concepto de gran importancia práctica a la hora de

establecer el pronóstico. Aunque una prueba sencilla como la del recorrido en seis minutos (124,125) ha demostrado un buen valor pronóstico y existen cuestionarios de autoevaluación del grado de IC, como el de Minnesota (126,127) se usan con más frecuencia los cuatro grados de gravedad de la clasificación de la New York Heart Association (tabla D5) (73), en la cual los grados son determinados por las relaciones entre el esfuerzo desarrollado y la disnea o fatiga. Esta clasificación, si bien conceptualmente sencilla tiene una baja concordancia interobservador (128).

Clase I

Pacientes con enfermedad cardíaca que no les produce limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no produce fatiga indebida, palpitaciones, disnea o dolor anginoso

Clase II

Pacientes con enfermedad cardíaca que les produce una ligera limitación de la actividad física. Se encuentran bien en reposo. La actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso

Clase III

Pacientes con enfermedad cardíaca que les produce marcadas limitaciones de la actividad física. Se encuentran bien en reposo. La actividad física de menor importancia que la ordinaria les produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso

Clase IV

Pacientes con enfermedad cardíaca que les produce incapacidad para desarrollar cualquier actividad física sin que aparezca malestar. Las manifestaciones de IC o del síndrome anginoso se presentan incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, la sensación de malestar se incrementa.

Tabla D5 Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) (129).

Con la intención de hacer más reproducibles los diagnósticos, se han desarrollado algunos cuestionarios más simples que son aplicables a muchos individuos (tabla D6) (130).

Escala específica de actividad

1. ¿Puede usted bajar un piso de escaleras sin tener que pararse a descansar?

Sí: Pasar a 2.

No: Pasar a 4.

2. ¿Puede usted subir un piso de escaleras llevando peso o caminar a buen paso por terreno llano sin tener que pararse a descansar?

Sí: Pasar a 3.

No: Clase III.

3. ¿Puede usted llevar pesos de unos 30 kg o practicar deportes como el fútbol o el esquí sin tener que pararse a descansar?

Sí: Clase I.

No: Clase II.

4. ¿Puede ducharse o levantar y hacer la cama o tender la ropa o caminar despacio sin tener que pararse a descansar?

Sí: Clase III.

No: Pasar a 5.

5. ¿Puede vestirse sin tener que pararse a descansar a causa de algún síntoma?

Sí: Clase III.

No: Clase IV.

Tabla D6 Clasificación funcional de la IC.

Adaptada de Goldman y cols (130).

e) EPIDEMIOLOGÍA

La IC es un trastorno clínico frecuente que se ha convertido en un problema de salud pública de primera magnitud y, además, creciente. Esta afirmación viene corroborada por el hecho de que, a pesar de los progresos en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares que han conducido a una disminución de la mortalidad y morbilidad de las mismas en las últimas décadas (131-134) la prevalencia, incidencia y mortalidad de la IC sigue en aumento (4,37,82,134-140).

e.1) PREVALENCIA

Las diferencias entre los estudios de prevalencia de IC realizados en cuanto a criterios diagnósticos, población de estudio y ámbito geográfico los hacen difícilmente comparables. La población norteamericana ha sido la más estudiada, seguida de la europea, particularmente el Reino Unido y los países del norte de Europa (tabla Ep1). Además de esta distinción geográfica es conveniente dividir los estudios según se hallan basados en prescripciones/registros de pacientes o estudios clínicos, ya que estos últimos aportan una información más fiable. A continuación pasamos a describir algunos de los estudios más importantes de prevalencia realizados hasta la fecha.

EE.UU.

Se estima que en los Estados Unidos hay entre 4 y 5 millones de personas con el diagnóstico de IC (141-143), lo que correspondería al 2-2,5% de toda la población aunque el National Heart, Lung and Blood Institute da una estimación más conservadora, del 1 %.

Estudios basados en prescripción y registros de paciente

En el estudio de Gibson sobre poblaciones de raza blanca de Carolina del Norte y Vermont (1962-1963) se obtuvo el mismo porcentaje ya referido del 1 % (6.5% en mayores de 65 años) (144). Este estudio ha sido criticado ya que no se siguió ninguna definición de IC, para validar el diagnóstico. Así, por ejemplo, tan sólo un 64% de los pacientes identificados como enfermos con IC estaban tomando diuréticos, por lo que es posible que esta prevalencia, mayor que la comunicada por otros estudios se deba a un “sobrediagnóstico”. Rodeheffer y cols (88), en el estudio de Rochester encuentran una prevalencia, más baja, del 0.3%.

Estudios Clínicos

En un estudio realizado en los habitantes de 15 a 74 años de una zona de Georgia (145), se obtuvo una prevalencia de 2.1% para edades de 45 a 74 años, 1.7% de 45 a 64 años y 3.5% para 65 a 74 años.

El estudio Framingham (8), que ha seguido a 5.209 personas durante 34 años, basado en el diagnóstico clínico y con la radiografía de torax como única prueba, siguiendo unos criterios objetivos, demostró una prevalencia de 0.8% de sujetos en el quinto decenio de la vida que aumentaba progresivamente con la edad llegando al 9.1% entre los 80 y 89 años de edad.

El estudio NHANES-1 (146) investigó la prevalencia de IC en Estados Unidos. Se estudiaron 23808 personas no ingresadas, con edades entre 1 y 74 años entre 1971 y 1975. El estudio se basó en datos de la historia clínica, exploración física, y, en muchos casos radiografía de tórax, electrocardiograma y analítica. En una población entre 25 y 74 años no hospitalizada, oscilaba de 1,1% a 2% dependiendo de los criterios diagnósticos de IC (autodeclaración o un sistema de puntuación en función de hallazgos clínicos). Con estas cifras se estimaron en más de dos millones de estadounidenses los que presentan IC,

dato que puede estar infravalorado si tenemos en cuenta la fracción cada vez mayor de ancianos y hospitalizados.

Europa

Alemania

Datos procedentes de Alemania sitúan la prevalencia de IC en torno al 3%, lo que significa alrededor de 1,9 millones de personas (147).

Reino Unido

Estudios basados en prescripción y registros de paciente

En un estudio realizado en el noroeste de Londres por Parameshwar y cols se analizaron 30.204 historias clínicas, centrándose en las que se había recetado un diurético, encontrándose 117 compatibles con IC, que supone una prevalencia del 0,4% (103), 0.06% en menores de 65 años y 2.8% en 65 o más años. En casi un tercio de los pacientes se disponía de un estudio de función ventricular. En un reciente estudio también basado en historias clínicas, realizado en Birmingham por Lip y cols la prevalencia fue del 0.24% (148).

En un estudio similar realizado en atención primaria Liverpool (149) se identificaron 226 casos de IC de entre un total de 17.400 sujetos (1.5%). En mayores de 65 años la prevalencia fue del 8%. Estos datos de prevalencia fueron claramente superiores a los de Parameshwar y Lip y similares a los de los dos últimos estudios del Royal College of General Practitioners que mostraron prevalencias de 1.1% (1981-82) (150) y 0.9% (1991-92) (151) (claramente superiores a la prevalencia de 0.3% del primer estudio realizado por este colectivo en 1956). Clarke y cols (152) en un análisis de los diuréticos de asa prescritos en Nottinghamshire y suponiendo por datos de una muestra randomizada que el 56% de estos diuréticos se recetaron a pacientes con IC

obtienen una prevalencia de 0.8 a 1.6%, 4 a 6 % en mayores de 70 años. No queda claro si las diferencias de prevalencia en estos estudios se deben a variaciones poblacionales del norte al sur de Inglaterra, a diferentes tipos de muestreo, o a una suma de ambos.

Estudios Clínicos

En el clásico estudio de Droller y Pemberton, realizado en 1953 (153), en una muestra al azar de 476 personas con más de 62 años encontraron datos de IC en el 6.9%.

Suecia

Estudios Clínicos

En el estudio de Goteborg en varones de 50 años seguidos durante 17 años la prevalencia de IC fue del 2.1% a los 50 y 54 años, 4.3% a los 60 años y 13% a los 67 años (78,154). En otro estudio sueco se encontraron unas prevalencias del 11-17% en varones y 8-11% en mujeres (155).

	Prevalencia	Prevalencia Ancianos	Año Publicación
EEUU			
<u>Estudios basados en prescripción y registros de paciente</u>			
Rodeheffer (88)	0,27% (0-74)	1,9% M, 2,7%V (65-74)	1993
Gibson (144)	1%	6,5% (>65)	1966
Phillips (156)	1,9%(>35)	1,2 (65-74)	1990
Mittelmark (157)	-----	2-2,6% (>65)	1993
<u>Estudios Clínicos</u>			
Framingham (8)	0,7%	4,9% (70-79)	1971
NHANES-1 (146)	2% (25-74)	4,5% (65 a 74)	1992
Garrison (145)	2,1% (45 a 74)	3,5% (65 a 74)	1966
<u>Estudios Hospitalarios</u>			
Gillum (158)	-----	1,33%	1987
Haldeman (37)	-----	3,6% (65-74)	1999
EUROPA			
<u>Estudios basados en prescripción y registros de paciente</u>			
<u>Reino Unido</u>			
Lip (148)	0,24%	-----	1997
Parameshwar (103)	0,4%	2,8% (>65)	1992
RCGP(1991-92) (151)	0,9%	7,4% (65 a 74)	1995
RCGP (1981-82) (150)	1,1%	-----	1986
Clarke (152)	1,3% (30-79)	4,2% (70-79)	1995
Mair (149)	1,5%	8% (>65)	1994
<u>Italia</u>			
Ambrosio (159A)	2% (<65)	8,3% (>65)	1994
<u>Holanda</u>			
Wendelboe (160A)	3,8% (60-69)	19% (>69)	1995
Mosterd (161A)	3,9% (55-95)		1999
<u>Estudios Clínicos</u>			
<u>Reino Unido</u>			
Droller (153)	2,9%	6,9% (>62)	1953
<u>Suecia</u>			
Eriksson (78)	2,1% (50-54, V)	13% (61-67, V)	1989
Landahl (155)	-----	13,6% (75)	1984
<u>Holanda</u>			
Lambert (156A)	1,1%	3,1% (65-74)	1993
Van de Lisdonk (157A)	1,2%	4% (65-74)	1990
<u>España</u>			
Gallego-Catalán (159B)	-----	6,3% (>65)	1994
<u>Estudios Hospitalarios</u>			
<u>Escocia</u>			
McMurray1980 (136)	0,13%	0,72%(>65)	1993
McMurray1990 (136)	0,21%	1,1% (>65)	1993
Stewart (158A)	0,5%	-----	2001
<u>Alemania</u>			
Dinkel (147)	3%	-----	1989
<u>España</u>			
Rodríguez-Artalejo (159C)	0,36% (>44)	-----	2000

Tabla Ep1 Prevalencia de IC. Edad en años, M: mujer; V: varón

España

No existen datos reales sobre la proporción de población española con IC (159), pero si extrapolamos los datos de EE.UU. serían cerca de 500.000 los españoles afectos de IC. Aunque sabemos que la incidencia de cardiopatía isquémica es menor que en Estados Unidos y es una de las principales causas responsables de IC, en un estudio realizado en Aragón (159B) la prevalencia de IC en mayores de 65 años, 6,3%, fue superior a la esperada si realizamos dicha extrapolación. Sabemos, sin embargo, que la prevalencia de IC presenta importantes variaciones geográficas dentro de nuestro país (159C).

En el estudio español sobre muerte súbita (160) la IC apareció como causa inmediata de muerte en el 11 % de todos los certificados de defunción recogidos durante un año en la ciudad de Valencia. Esta proporción no varió según el sexo o según que la muerte fuera o no súbita.

Resumiendo, las estimaciones en prevalencia son superiores en los estudios poblacionales como el Framingham, el NHANES y el de Goteborg que en los estudios basados en registros de pacientes como el de Rochester y el de Londres (Tabla Ep1). Este hecho probablemente refleje la mayor especificidad y menor sensibilidad de estos últimos estudios. Pese a las variaciones amplias entre los distintos estudios, por la distinta metodología y, también, por las diferencias poblacionales podemos decir, con las limitaciones anteriormente señaladas que la prevalencia poblacional oscila entre el 0,3 y el 2 %, con una prevalencia del 3 al 13 % en mayores de 65 años (3).

e.2) INCIDENCIA

Sabemos que la incidencia de la IC ha aumentado de forma sostenida en los últimos años (82), especialmente en la población añosa (161). Se estima que, en todo el mundo, en torno a 15 millones de personas están afectadas por el síndrome de IC (154).

Si el análisis epidemiológico de la prevalencia de la IC presenta todavía importantes limitaciones e incógnitas no resueltas, los datos de incidencia son mucho más limitados y casi inexistentes en nuestra población (162).

EE.UU.

Extrapolando los datos del estudio Framingham a la población de EE.UU. y ajustando por edad el National Heart, Lung, and Blood Institute en su última estimación calcula en 400.000 los nuevos casos de IC en Estados Unidos cada año (84). Aunque esta cifra se ha ido actualizando a 465.000 nuevos casos anuales (90) y los datos de la American Heart Association, presentados en el congreso de Dallas en el año 2000 apuntan ya 550.000 nuevos casos anuales. Esta incidencia da lugar a unos 585.000 ingresos anuales hospitalarios (calculado en el año 1985) (158).

En el seguimiento del estudio Framingham (84,163), 289 varones y 289 mujeres desarrollaron IC, oscilando la incidencia anual entre el 0,2% de los 45 a 54 años y el 4% de los 85 a 94 años, de forma similar a la prevalencia, se duplicaba el problema en cada década. Entre 65 y 94 años la incidencia fue del 1%. La incidencia fue ligeramente superior en varones para todas las edades

En el estudio de Minnesota Rodeheffer y cols (88,88A), encuentran una incidencia en personas de 0-74 años del 0,11% (tal y como sucede con la prevalencia estas cifras son inferiores a las del resto de estudios).

Europa

El estudio de Goteborg (154), llevado a cabo en 855 varones, la incidencia anual promedio fue del 0,55% (0,15%; 0,43% y 1% para edades de 50-54, 55-60 y 61-67 años, respectivamente), cifras similares al estudio Framingham.

También Remes y cols (91) usando los criterios del estudio Framingham en una población rural finlandesa obtienen cifras similares, incidencia en hombres de 45-74 años fue del 0,41%.

Cowie y cols (77) en el único estudio en el que se midió la función ventricular, realizado en un distrito de Londres encuentran una incidencia anual del 0,13%, (claramente inferior a la de los estudios escandinavos anteriormente citados), que llegaba a 1,2% en la población con 85 o más años, con una edad media en el momento de presentación del primer episodio de IC de 76 años.

En resumen, la incidencia poblacional anual de IC varía de 0.1 a 0,4% (tabla Ep2), subiendo con la edad hasta el 3% en los mayores de 75 años (77,103).

	Incidencia	Incidencia en ancianos	Año Publicación
<u>EEUU</u>			
Estudios basados en prescripción y registros de paciente			
Rodeheffer (88)	0,11% (0-74)	1% (70-74)	1993
Gibson (144)	0,35-0.5%	-----	1966
Estudios Clínicos			
Framingham (8)	V: 0,23%.M:0,14%	2,5% (80 a 89)	1971
Gottdiener (76)	-----	1,9% (65-100)	2000
<u>Europa</u>			
Estudios basados en prescripción y registros de paciente			
<u>Reino Unido</u>			
RCGP(1991-92) (151)	0,23%	1,9% (65 a 74)	1995
Estudios Clínicos			
<u>Reino Unido</u>			
Cowie (77)	0,13 %(>24)	0,3% (65-74))	1998
<u>Suecia</u>			
Eriksson (78)	V: 0,15% (50-54)	1% (61-67, V)	1989
<u>Holanda</u>			
Lamberts (156A)	0,28 % (45-64)	1.8% (65-74)	1993
Van de Lisdonk (157A)	0,33%	1.3% (65-74)	1990
<u>Finlandia</u>			
Remes (91)	V:0,4%.M:0.16% (45-74)	V:0,8%. M:0,3% (65-74)	1992
Estudios Hospitalarios			
Andersson (83)	0,23% (16-65)	-----	1993
Khand (102)	-----	2,3%V, 2,0%M (>74)	2001

Tabla Ep2– Incidencia de IC. Edad en años. M: mujer; V: varón.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE PREVALENCIA E INCIDENCIA

1) Los estudios que se basan en prescripciones, sobre todo de diuréticos, encuentran la dificultad del empleo masivo y abuso de digital y diuréticos sin justificación aparente y en la existencia de pacientes con IC que no toman diuréticos.

2) Los estudios que se basan en diagnósticos clínicos de IC, (en unos pocos también se disponía de los datos de la Radiografía de Tórax), tienen dificultades metodológicas para el reconocimiento de la entidad en la población general; así, los criterios diagnósticos de IC (disnea de esfuerzo, hepatomegalia, estertores, etc.) pueden ser manifestación de otras entidades frecuentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El diagnóstico de IC basado en la clínica puede ser muy equívoco, sobre todo en mujeres, obesos y ancianos (164). Además sabemos que estos estudios se realizaron en atención primaria, donde, la validez del diagnóstico de IC es escasa (77,144,150,151,156,157), en un estudio el 75% de los pacientes remitidos por su médico general al hospital con la sospecha de IC esta no se vio confirmada (77).

3) La IC en etapas iniciales suele cursar en brotes, pudiendo faltar síntomas y signos clínicos durante largos períodos de tiempo.

4) La diferencia de criterios para definir los casos contribuye a hacer variar la prevalencia en las distintas poblaciones estudiadas, aunque existe un claro acuerdo en el aumento de la misma conforme aumenta la edad.

5) Hay pocos trabajos, realizados hace muchos años con núcleos muy cerrados de población en condiciones difícilmente repetibles, como el estudio Framingham y las enfermedades cardiovasculares en los países desarrollados están cambiando de un modo que puede invalidar los estudios de hace dos o tres décadas. En estos años, las valvulopatías reumáticas están disminuyendo y la historia natural de la cardiopatía isquémica se está modificando.

6) Ninguno de los estudios de prevalencia midió la función ventricular, o no lo hizo en todos los pacientes. Existen estudios poblacionales de

disfunción ventricular pero no se pueden equiparar a estudios de IC porque hay pacientes con disfunción ventricular sin IC (hasta un 60%, dependiendo de las series y edad de los pacientes (161)) y vice-versa.

7) La menor mortalidad y morbilidad de los pacientes con hipertensión arterial y el progresivo envejecimiento de la población en los países industrializados contribuyen a que a pesar de la disminución global de muchas cardiopatías responsables finales de la IC, ésta sigue aumentando. Por otra parte, también existe acuerdo entre los expertos en que las cifras ofrecidas probablemente subestimen la realidad del problema (90,146,154).

8) Las series hospitalaria, aunque aportan una valiosa información ya que los enfermos con IC suelen acudir al hospital, más que a atención primaria (180 vs 40 en un reciente estudio de incidencia (77)) y el diagnóstico hospitalario es más fiable, tienen dos limitaciones: a) presentan un sesgo de selección ineludible b) infravaloran la magnitud del problema ya que hasta un tercio de los ingresos con IC no son correctamente codificados (165).

TENDENCIAS EN PREVALENCIA E INCIDENCIA

Estamos asistiendo a un paso de formas agudas de patologías cardiovasculares a formas más crónicas. Como ya hemos mencionado la IC es la única patología cardiovascular cuya incidencia, prevalencia y mortalidad global siguen aumentando en el mundo occidental (4). Las patologías cardiovasculares de los países desarrollados están cambiando de un modo muy rápido:

Las valvulopatías reumáticas están disminuyendo hasta desaparecer en determinados sectores de población y países (84).

La cardiopatía isquémica también está modificando su historia “natural”. La prevención primaria, actuando sobre los factores de riesgo, hace disminuir su incidencia (166), y la aplicación de nuevas pautas terapéuticas, sobre todo durante los períodos agudos de la enfermedad (bloqueador beta

(167), trombólisis (158,169), revascularización percutánea o quirúrgica, mayores facilidades para aplicar precozmente desfibrilación, uso de desfibriladores automáticos implantables, etc.), está reduciendo la mortalidad. Es posible que esta tendencia se afiance e incluso se acreciente, aun en ausencia de nuevos descubrimientos, simplemente por la divulgación de los existentes, por un control más directo de los pacientes cardiopatas por parte de los cardiólogos (170), y también por la disminución en la yatrogenia (por ejemplo la no utilización de fármacos antiarrítmicos de tipo I en pacientes con arritmias potencialmente malignas de la cardiopatía isquémica (171)).

Los datos epidemiológicos apuntan a un aumento de la prevalencia de IC de forma sostenida en los últimos años (82). Aunque en los dos últimos estudios del Royal College of General Practitioners que mostraron prevalencias de 1.1% (1981-82) (150), y 0.9% (1991-92) (151) no se objetivó un aumento de la misma, ambos mostraron una prevalencia claramente superior a la de 0.3% del primer estudio realizado por este colectivo en 1956.

Un análisis de tendencias demográficas realizado en Holanda (5), predecía que la prevalencia de la IC debida a la enfermedad coronaria aumentaría en un 70% el año 2010 respecto a 1985. Algo similar se ha predicho, más recientemente, para la población Australiana (6), con un incremento en la prevalencia de IC de 1996 a 2016 del 56% y 52% para los grupos de edad de 65-75 y más de 75 años, respectivamente.

Los registros de hospitalización (ver más adelante) sugieren que esta es una tendencia global, o, al menos, generalizada en los países industrializados. La menor mortalidad y morbilidad de los pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, el progresivo envejecimiento de la población, la alta prevalencia de diabetes y el mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IC probablemente son los responsables de que la IC siga aumentando y se esté convirtiendo en un grave problema de la salud pública (84,96) que obliga al desarrollo de unas medidas higiénico-sanitarias en las sociedades postindustriales. Además, ya hemos referido que existe acuerdo de que las cifras ofrecidas probablemente subestimen la realidad del problema

(90,146,154). Existen también datos alentadores que muestran alguna evidencia de que las muertes por IC en adultos jóvenes (45 a 54 años) han disminuido, en paralelo con una reducción de la incidencia de IC en ese grupo de edad en las últimas cuatro décadas del estudio Framingham (22). Como la prevalencia resulta de la incidencia y la supervivencia de los pacientes con IC, las mejoras en la supervivencia que se pueden producir en estos pacientes gracias a un mejor tratamiento también podrían contribuir a aumentar la prevalencia de la enfermedad.

e.3) HOSPITALIZACIONES

El número de hospitalizaciones por IC se está incrementando tanto en EE.UU. (37,82,135,138), en Oceanía (138A) en varios países europeos (136,137,139), como en España (140), sobre todo en los ancianos.

EE.UU.

En EE.UU, en 1986, las altas con primer diagnóstico de IC fueron de 2.3 por mil habitantes y de 6.8 por mil habitantes cuando contamos también los diagnósticos secundarios (135), con 585.000 ingresos anuales (158). El incremento entre 1973 y 1986 fue superior al 100% (82). En 1985 el National Heart, Lung and Blood Institute calculó en 900.000 los ingresos hospitalarios anuales por IC (84,172). Datos más recientes señalan que en los Estados Unidos la IC causa en torno a 1 millón de hospitalizaciones anuales (173), siendo el diagnóstico más frecuente al alta en pacientes mayores de 65 años (174). De todos los pacientes hospitalizados por IC al menos tres cuartos tienen más de 65 años y la mitad más de 75 (30,37). Las hospitalizaciones son también más frecuentes (aproximadamente un 15% más) en mujeres y en sujetos de raza negra (175). En el año 1993 hubo en EE. UU. 6.5 millones de días de ingreso de pacientes con IC (175). En EE.UU. las altas por IC superan a las altas por infarto de miocardio en 1.4 veces.

Europa

En el Reino Unido 0.2% de la población ingresa por IC cada año y entre 4 a más del 5% de los ingresos en medicina interna y geriatría son por IC (136,137), el número de ingresos por IC supera a los ingresos por infarto de miocardio. En una zona de Londres con una población de 155.000 habitantes se estudiaron los 2.877 ingresos que hubo durante 6 meses, y se identificó la IC como motivo de ingreso en el 4,9 % de las ocasiones (140 pacientes), lo cual puede suponer alrededor de 180 casos de IC que requieren ingreso hospitalario por 100.000 habitantes y año. Extrapolando los datos al Reino Unido supondrían entre 100.000 y 120.000 ingresos hospitalarios por IC y año (79).

Los ingresos por IC en Escocia aumentaron casi un 60% de 1980 a 1990 (136). No está clara la causa de este aumento y, es posible que en parte se deba a un mejor diagnóstico de IC. De 1990 a 1996 persistió este incremento de ingresos por IC en Escocia, aunque si nos ceñimos a IC como diagnóstico principal encontramos un pico en los años 1993-94 (158) pero es posible que el descenso registrado a partir de 1994 se deba simplemente a una mejor codificación, colocando en el diagnóstico principal la causa de IC (por ejemplo cardiopatía isquémica).

En Suecia, teniendo en cuenta sólo a las personas con IC que llegan a ingresar en los hospitales en un área de 1,5 millones de habitantes, encontraron a 1.994 pacientes vivos con el diagnóstico de miocardiopatía dilatada. Esto significa un porcentaje del 0,13 % de la población (83). La IC también es el diagnóstico más frecuente al alta en pacientes mayores de 65 años en este país (10).

Los ingresos por IC además de frecuentes son prolongados. En el Reino Unido la estancia media fue de 11.4 días en medicina interna y de 28.5 días en geriatría (136).

Por último señalar que se ha descrito una variación de la frecuencia de hospitalizaciones por IC según la época del año, siendo más frecuentes en invierno (176).

España

En España Castro Beiras y cols (75), a partir de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria donde la IC se incluye dentro del apartado de “Otras enfermedades del aparato circulatorio”, asumen que podrían ser más de 500.000 los ingresos hospitalarios al año motivados por IC.

Según los datos de Rodríguez-Artalejo (140) la IC también es el diagnóstico más frecuente al alta en pacientes mayores de 65 años en nuestro país y las tasas de hospitalización por IC aumentaron en un 47% de 1980 a 1993. Otro estudio realizado en Cataluña de 1989 a 1994 (177) mostró un aumento en las tasas de altas hospitalarias por IC de 250-258%.

REINGRESOS

Los reingresos también son frecuentes. En el Reino Unido un tercio de los pacientes son rehospitalizados en el año tras el alta (136,137). En un estudio hasta un 45% de las altas por IC reingresaron en un plazo inferior a 90 días (178) y un seguimiento de los pacientes con un primer ingreso por IC tan sólo 15% sobrevivieron sin reingresos. Si contamos también los ingresos en urgencias las rehospitalizaciones aumentan hasta el 69% en un estudio con un seguimiento medio de 1,6 años, con un promedio de 3,5 rehospitalizaciones por paciente (24).

Además existen datos que apuntan a un claro incremento de los reingresos por IC en los últimos años (158). El motivo de reingreso no es la IC en muchas ocasiones, siendo el diagnóstico principal de los pacientes otro en el 73% de los casos (24). Datos de Francia (89) en pacientes con grados

avanzados de IC nos dan una cifra de reingresos o mortalidad anual del 81%, con más de 2 reingresos por paciente al año, en el 64% de los casos por empeoramiento de la IC.

Datos similares se han obtenido en Australia (179) y en EE.UU: en un estudio en pacientes norteamericanos mayores de 65 años, la tasa de reingreso a los seis meses fue de 44%, reingresando por IC el 18% (180).

Datos de los 1284 pacientes del grupo placebo del estudio SOLVD (80), seguidos durante una media de 41.4 meses mostraron 971 hospitalizaciones por IC y 2833 ingresos por cualquier causa, el 74% de los pacientes ingresó durante el seguimiento.

En cuanto a predictores independientes de reingreso se han descrito el sexo masculino, tener varios ingresos previos, los días de estancia y la comorbilidad (138,180,180A,181).

e.4) COSTE SANITARIO

La IC, además de ser un problema creciente en términos numéricos, genera un elevado coste sanitario. En EEUU se calculó en 1991 el coste medio de un ingreso por IC en 6429 dólares (182) y se estima, de forma conservadora, que sólo el cuidado de estos enfermos genera unos gastos de 11.000 millones de dólares anuales (183). En Europa, datos de Alemania y Suecia estiman los gastos en 6.800 millones de marcos alemanes y 2000-2600 millones de coronas suecas (10,154), respectivamente. Esto indica que los costes directos de la IC suponen el 1 al 2% del presupuesto sanitario de los países desarrollados (9, 10). Al menos, dos terceras partes de estos gastos están ocasionados por la elevada tasa de ingresos hospitalarios de los enfermos, aunque según algunos autores las hospitalizaciones serían responsables de hasta el 74% del gasto (10). Cada año al menos el 35% de los pacientes con el diagnóstico de IC son admitidos en un centro hospitalario (80).

Hasta un 2,6% de todas las hospitalizaciones son debidas a IC (158) y son los pacientes más graves (clase IV) los que requieren gastos superiores: entre 8 y 30 veces más que los menos graves (clase II) (9).

En nuestro país el coste de sanitario de la IC se calculó entre 64028 y 110240 millones de pesetas para el año 1993 (2), lo que representa entre el 1,8 y el 3,1 % del presupuesto sanitario.

f) PRONÓSTICO

La IC congestiva no es un trastorno benigno ya que, en términos generales, la aparición de signos y síntomas clínicos representa la etapa final de diversas enfermedades cardiovasculares. Confirmado el diagnóstico de IC crónica, si no existe causa corregible, casi todos los pacientes tienen un mal pronóstico y una supervivencia reducida aunque el pronóstico de la IC varía según la etiología del proceso (valvulopatías, cardiopatía isquémica, miocarditis, etc.). Además se desconoce el pronóstico de la IC no tratada ya que toda la información que tenemos de los estudios de supervivencia corresponde a la era en que los diuréticos (al menos) ya se usaban.

La información que disponemos del pronóstico de la IC proviene de tres fuentes: estudios poblacionales, series hospitalarias y la rama placebo de los ensayos clínicos de IC. Esta última fuente es poco útil por reflejar un grupo de pacientes muy seleccionados que no se corresponde con la población que padece IC en edad, sexo ni comorbilidad.

En estos estudios, de forma general, se refleja que además de una elevada mortalidad la IC tiene un impacto muy negativo en la calidad de vida de los pacientes.

Estudios poblacionales

La supervivencia media en el estudio Framingham fue de 1.7 años en varones y 3.2 años en mujeres (98,132). La mortalidad fue del 17% en el primer año, 30% en el segundo, 56% en el quinto y 78% a los diez años (siempre mayor en varones que en mujeres) (84). Esta mortalidad, a pesar de ser la IC una enfermedad propia de la tercera edad, supone entre seis y siete veces la mortalidad de la población general de edad similar, con cifras comparables a algunos de los cánceres más malignos, como el colorectal (7). Además esta mortalidad no ha cambiado de forma significativa en las cuatro décadas del estudio Framingham (8).

El estudio de Rochester, Minnesota (25,88) confirmó este mal pronóstico, con unas mortalidades al año, dos y cinco años muy similares a las del Framingham. Es importante reseñar que según los datos de este estudio, el pronóstico de los pacientes tampoco parece haberse modificado de 1981 a 1991.

Los estudios de Goteborg (sólo varones) (78) y NHANES-1 (146) (sólo personas entre 55 y 74 años), muestran una mayor supervivencia. En el estudio de Goteborg la mortalidad a los 5 años del inicio de la IC fue del 26% y en el NHANES-1 la mortalidad encontrada fue algo inferior, siendo a los diez años del 39-43 %, según el criterio de IC usado. La mortalidad fue mayor en varones 49,8% a los diez años frente a 36% en mujeres, y a los 15 años aumentó al 71.8% y 39.1% respectivamente.

Series Hospitalarias

Los pacientes que ingresan por IC tienen una mortalidad intrahospitalaria del 20 al 30% (79). Este dato refleja que en las series hospitalarias probablemente se incluyan un grupo de pacientes con grados más severos de IC (la mortalidad al año puede ser de hasta el 40 al 60% en los casos más graves (146,184)). En una serie de la Veterans Administration que estudió solamente pacientes con IC refractaria a la terapia médica (185) las tasas de mortalidad al año, dos años y tres años fueron del 34, 59 y 76%. En un estudio realizado en Canadá (186) en 153 pacientes que acudieron a urgencias por IC descompensada la mortalidad al año también fue del 33%.

Otros estudios con límite de edad encontraron tasas más bajas de mortalidad. En un estudio sueco en el que analizaron solamente pacientes menores de 65 años (187) encontraron una mortalidad del 50% a los 5 años y un estudio danés en pacientes menores de 76 años y excluyendo aquellos con infarto de miocardio y enfermedades malignas encontraron una mortalidad del 21% al año (188). De forma opuesta un estudio que incluyó solo pacientes con 65 o más años encontró una mayor mortalidad, a los seis meses 33% (180).

En cuanto a la tendencia de la mortalidad intrahospitalaria tanto en el estudio realizado en el Hospital General de Massachusetts en los años 1986-1996 como en el estudio de McMurray en Escocia de 1980 a 1990 se objetivó una bajada de la tasa de mortalidad intrahospitalaria (136).

En España, según los datos de Rodríguez-Artalejo (140) las tasas de mortalidad por IC se redujeron en un 23% de 1980 a 1993. Otro estudio realizado en Cataluña durante un período similar, 1975-1994 (177), muestra una tendencia de la mortalidad estable en el grupo de 45 a 65 años mientras que es ascendente en mayores de 65 años, sobre todo en las mujeres.

Grupos placebo de los ensayos clínicos

Ya hemos comentado lo cautos que hay que ser al interpretar los datos de estos estudios debido a la población tan seleccionada que representan, con IC generalmente en estadios más avanzados, más disfunción ventricular, edad más baja, más varones y menos comorbilidad que en la población general (188A). En el primer estudio CONSENSUS realizado en pacientes con grados severos de IC la mortalidad en el grupo placebo fue del 44% a los seis meses y 52% al año (104). El estudio de la Veterans Administration, con pacientes en clase funcional II, III y IV obtuvo una menor mortalidad (34% a los dos años y 47% a los tres) (189). Estudios posteriores que incluyeron también pacientes con grados menos severos de IC, tuvieron una mortalidad anual en el grupo placebo de entre el 15 y el 20% (80,190-192).

Muchas variables se han relacionado con el pronóstico de la IC (ver tabla P1). La mayoría de estos factores han sido identificados como predictores pronósticos en, al menos, análisis univariados y muchos son predictores independientes de morbimortalidad en análisis multivariado. Es muy difícil elegir que variable es más importante para predecir el pronóstico de los pacientes, ya sea en los ensayos clínicos o en la práctica diaria (193). De todos ellos, Cohn (194) ha seleccionado tres que se consideran predictores de la

muerte en la IC. Estos predictores han sido identificados como los signos más potentes para establecer un pronóstico, aunque se utilicen como predictores aislados:

- la supervivencia al año desciende de un 76 a un 40 % si la noradrenalina plasmática está por encima de 60 pg / ml;

- el consumo de oxígeno máximo durante el esfuerzo superior a 13,4 ml / kg / min asegura una supervivencia al año del 80 %;

- fracciones de eyección menores del 35 % presentan una supervivencia al año, a los 2 años y a los 4 años del 71, 44 y 41 %, respectivamente, mientras que cifras por encima del porcentaje señalado se relacionan con supervivencias del 97, 94 y 85 % para los mismos tiempos de seguimiento.

En nuestro medio Anguita y cols (195,195A) han identificado varios parámetros clínicos de gran utilidad por su sencillez, en pacientes con IC avanzada que se evalúan para trasplante cardíaco:

- Necesidad de inotropos por vía intra-venosa.
- Dosis máxima tolerada de captopril.
- Presión arterial sistólica.
- Estabilización después de tratamiento médico.

Demográficas: Edad, Sexo, Raza.

Etiología: Enfermedad coronaria, Miocardiopatía dilatada idiopática, Valvulopatías, Miocarditis, Hipertrofia, Alcohol, Antraciclinas, Amiloidosis, Hemocromatosis, Factores genéticos.

Comorbilidad: Diabetes, Hipertensión, Hipertensión pulmonar, Apnea del Sueño, Obesidad/Caquexia (Masa Corporal), Insuficiencia Renal, Hepatopatía, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Valoración Clínica: Clase Funcional, galope ventricular, Síncope, Angor.

Hemodinámica: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo (VI) y del Derecho. Presión de Arteria Pulmonar, Presión Capilar Pulmonar, Índice Cardíaco / Gasto cardíaco, Gradiente Tras-pulmonar, Hemodinamica de Esfuerzo, Presión de llenado del VI, Presión en la aurícula derecha, Relación masa VI/volumen VI, Presión sistólica del VI, Presión arterial media, Frecuencia cardíaca, Resistencias vasculares periféricas.

Test de Esfuerzo: Valoración Metabólica / Consumo máximo de oxígeno, Cambios en Tensión Arterial, distancia recorrida en 6 minutos.

Bioquímicos: Sodio, Hormonas Tiroideas, Magnesio, Diferencia arteriovenosa de oxígeno, Factor de Necrosis Tumoral-alfa, Velocidad de Sedimentación, Neurohormonas (norepinefrina, renina-angiotensina-aldosterona, péptidos natriuréticos, endotelina, noradrenalina, receptores betaadrenérgicos, adrenomedulina).

Radiografía de Tórax: Congestión, Índice Cardiorácico.

Electrocardiograma: Ritmo (fibrilación / flúter auricular o arritmias ventriculares), Voltaje, Anchura del QRS / Trastornos de la conducción intraventricular, Intervalo QT, Promediación de Señales, Variabilidad de Ciclo, Extrasistolia ventricular, Taquicardia ventricular.

Terapéuticos: Hidralacina asociada a dinitrato de isosorbide, Inhibidores de la Enzima de Conversión de Angiotensina II, Betabloqueantes, Espironolactona.

Biopsia Endomiocárdica: Alteraciones estructurales miocárdicas.

Morfológicos: Grosor de la pared ventricular izquierda.

Tabla P1 Variables relacionadas con el pronóstico de IC. Tomada de varios autores (17,101,185,195-214,224,228-238)

Las variables subrayadas fueron las que con más consistencia se asociaron al pronóstico en los distintos estudios, según el análisis que realizan Cowburn et al de los artículos con más de 200 pacientes publicados desde 1985 (214).

VARIABLES PRONÓSTICAS MENSURABLES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Como hemos visto se han descrito numerosos parámetros clínicos, hemodinámicos, bioquímicos, neurohormonales, electrofisiológicos y morfológicos que pueden tener un valor pronóstico en pacientes con IC (tabla P1). No obstante muchos de ellos tienen un interés únicamente en investigación y no tienen, hoy por hoy, utilidad en la práctica clínica. Sin embargo otros son fácilmente medibles en todos los pacientes que ingresan por IC.

EDAD

La edad aumenta la incidencia y la prevalencia de la IC (82,101,102,214A) y, además, los pacientes ancianos son los que tienen peor pronóstico, alcanzando los pacientes mayores de 74 años una tasa al año de muerte o readmisión por empeoramiento de la IC de casi el 50%, con mortalidad de hasta el 75% a los tres años (102). En el estudio Framingham (142) la tasa de mortalidad de los pacientes con IC aumentaba un 27% por década en varones y un 61% en mujeres (8). En el estudio SOLVD (80) la mortalidad al año fue del 17% en pacientes de 21 a 55 años y del 38% en mayores de 76 años. Incluso limitando la población del estudio a menores de 66 años (187), la edad sigue siendo un potente predictor independiente de la mortalidad.

SEXO

El estudio Framingham (142) sugería un mejor pronóstico para las mujeres con IC respecto a los varones (supervivencias a los 5 años del 38% para las mujeres y del 25% para los varones). Aunque otros estudios como el de

Adams (101) y el NHANES (146) son concordantes con esta observación de una mayor mortalidad de los varones (en el estudio NHANES, 63% frente al 51% a los 15 años, para edades comprendidas entre 55 y 75 años), esto podría deberse al hecho de que las mujeres suelen tener fracciones de eyección superiores a los varones con similar sintomatología (215). Es particularmente relevante que si nos ceñimos a la IC de origen isquémico, no se observa valor pronóstico del sexo (101) lo que sugiere que éste no tiene un impacto independiente en la supervivencia y que las diferencias se deban a factores de confusión, sobre todo en la etiología. Por último señalar que en un importante estudio realizado en mayores de 65 años ingresados por IC el sexo masculino fue un predictor de reingresos posteriores, con una OR de 1.12 (180).

ETIOLOGÍA

De los parámetros clínicos pronósticos es de señalar la etiología de la IC como factor primordial según apuntábamos previamente. La mortalidad parece ser distinta en la cardiopatía isquémica que en la miocardiopatía dilatada aunque las variaciones pronosticas según la etiología difieren en los estudios y es posible que el valor de los distintos marcadores de pronóstico no sea el mismo en la IC de las diferentes etiologías (215A).

Mientras que el estudio de Framingham sugiere un peor pronóstico para la IC de origen no isquémico (8), estudios prospectivos hospitalarios incluyendo el primer estudio de IC de la Veterans Administration sugieren un peor pronóstico para los pacientes con IC de origen isquémico (94,101,185). Estas diferencias se podrían deber a la mayor disponibilidad de angiografía en los centros hospitalarios, que permitiría un mejor diagnóstico de la enfermedad coronaria.

Las diferencias podrían verse sobre todo en el grupo de pacientes con más disfunción ventricular. Mientras que entre el 60 y el 80% de todos los pacientes con cardiopatía isquémica que presentan IC han fallecido a los 5 años del diagnóstico, menos del 50% de los que tienen una función ventricular

izquierda significativamente deprimida sobreviven dos años. Si limitamos la edad a menores de 66 años la mortalidad de los pacientes con cardiopatía isquémica es claramente superior (187).

En el estudio SOLVD no se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin cardiopatía isquémica (216,217). Una vez más la capacidad diagnóstica de la enfermedad coronaria puede haber alterado los datos, como lo demuestra el hecho de que muchos pacientes clasificados inicialmente como sin enfermedad coronaria sufriesen un infarto durante el transcurso del estudio.

Los pacientes con enfermedad valvular también tienen peculiaridades que condicionan un pronóstico distinto. En primer lugar, debemos diferenciar aquellos casos en los que la enfermedad valvular no sea causa sino consecuencia de la IC (insuficiencia mitral por dilatación ventricular). En los pacientes con estenosis aórtica significativa la supervivencia estimada tras desarrollar IC (si no se repara o sustituye la válvula) es tan sólo de 1 o 2 años (218). Los pacientes con estenosis mitral severa y síntomas de IC, con función ventricular normal que no se someten a cirugía tienen una supervivencia media a los cinco años menor del 15% (219). La historia natural de las insuficiencias valvulares es más favorable, disminuyendo la supervivencia a medida que se afecta la contracción ventricular y se produce remodelado y dilatación del ventrículo izquierdo.

Se han descrito casos de evolución favorable de la IC en las miocarditis aguda, miocardiopatía periparto, e, incluso, hay casos de remisiones espontáneas en la miocardiopatía dilatada idiopática (219A).

La miocardiopatía alcohólica, se ha asociado a un aumento de la mortalidad (187,220). No obstante, algunos autores también han encontrado un pronóstico más favorable en los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen enólico cuando se comparan con pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (221), en especial en los pacientes que abandonan completamente el hábito tóxico. La mortalidad a los cuatro años en un estudio fue del 60% en los que seguían bebiendo y del 9% en los pacientes que abandonan completamente el hábito enólico (222).

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Tanto la hipertensión arterial como la diabetes aumentan el riesgo de padecer IC (154). El papel pronóstico de ambas, en los pacientes con IC es menos claro. En el estudio PRAISE se sugirió que los pacientes con hipertensión podrían tener un mejor pronóstico (223), aunque esto no se ha confirmado en otros estudios. En el caso de la diabetes, el hecho de ser diabético fue un claro predictor de morbimortalidad en el estudio SOLVD (224), dato que sí se confirmó en otros estudios (220).

COMORBILIDAD

La insuficiencia renal terminal se ha asociado a un mal pronóstico en pacientes con IC. Los pacientes en diálisis tienen una supervivencia claramente disminuída, con una media de 10 meses para los pacientes con hemodiálisis y una supervivencia a dos años de tan sólo el 15% para los pacientes con diálisis peritoneal (12).

CLÍNICA

La mortalidad depende sobre todo del grado de IC (la clasificación más utilizada es la de la New York Heart Association). Como se observa en la tabla P2, en la que hemos recogido las tasas de mortalidad de los grupos asignados a placebo de distintos estudios de intervención farmacológica, en pacientes sintomáticos el pronóstico es peor a medida que empeora el grado funcional.

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Grado IC</i>	<i>Porcentaje Mortalidad</i>	<i>Seguimiento</i>
Goldstein (191)	100	II	15	1,5 años
Treese (192)	30	II-IV	20	9 meses
Cohn (189)	273	II-IV	34	2 años
Cohn (189)	273	II-IV	47	3 años
Consensus (104)	126	IV	44	6 meses
Consensus (104)	126	IV	52	1 año

Tabla P2 Mortalidad en los grupos de placebo de algunos estudios de intervención en IC.

El estudio escandinavo CONSENSUS-1 en pacientes con IC grado funcional IV, reveló una mortalidad del 36% al año, que se elevaba al 52% en el grupo tratado de forma convencional sin enalapril (104). Posteriormente, otros trabajos que demuestran un efecto favorable de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II en la IC han estudiado la historia “natural” de pacientes menos sintomáticos, incluso en estadios asintomáticos. Así, el estudio SOLVD en su rama terapéutica (80), realizado en pacientes con IC sintomática (con predominio de grados funcionales II-III) y fracción de eyección < 35%, muestra una mortalidad a los 41 meses de seguimiento del 35,2% para el grupo con enalapril y 39,7% para el placebo (tratamiento habitual incluyendo otros vasodilatadores). En un estudio de la Veterans Administration la media de la clase funcional de los supervivientes fue más baja que la de los pacientes que se murieron tras un seguimiento de dos años 2,9 vs 3,3 (185).

Posteriormente, el estudio SAVE (225) y el SOLVD en su rama de prevención (93), han comunicado una mortalidad que oscila entre el 15% y el 25% a los tres y tres años y medio de seguimiento respectivamente para los pacientes con disfunción ventricular asintomática. En el SAVE, se trataba de infartos de miocardio con fracción de eyección < 40% y en el SOLVD,

pacientes con fracción de eyección < 35%, independiente de la etiología del proceso.

También se ha descrito que pronóstico puede ser no muy benigno en pacientes con IC y función ventricular izquierda conservada, Setaro y cols (226) dan una mortalidad cardiovascular del 46% en un seguimiento a siete años de una población con IC clase funcional III-IV y fracción de eyección mayor del 45% (52% con cardiopatía isquémica, 31% cardiopatía hipertensiva y 13% miocardiopatía restrictiva). La alta incidencia de cardiopatía isquémica podría explicar, al menos en parte, este mal pronóstico.

En resumen, resulta muy difícil conocer la mortalidad de los grados I-II (podrían ser inferiores al 10 % en un año), pero parece claro que la mortalidad en la IC de grado IV puede alcanzar el 50% en un año. La mortalidad de los grados medios II-III estaría alrededor del 25 %. Estos determinantes del pronóstico en la IC ponen de relieve el interés clínico de la disnea de esfuerzo (clasificación de la New York Heart Association) en especial cuando ésta dependa de la insuficiencia miocárdica (fracción de eyección disminuída) y fundamentan la realización de protocolos en los que la selección de pacientes se base en la escala de la New York Heart Association, siempre que la sintomatología pueda referirse a una afección miocárdica objetivada mediante ecocardiograma (o ventriculografía bien isotópica o con contraste yodado).

En cuanto a la exploración física, la presencia de edemas, ya sea a nivel periférico o pulmonar, se asocia a un mal pronóstico (204).

FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es uno de los parámetros principales de los predictores pronósticos de supervivencia en las cardiopatías que abocan a IC aunque sabemos que entre un 13 a un 75% de los pacientes con IC tienen fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal (23,27,32) con mortalidad al año del 1.3 al 17.5%, según los estudios (32). En el estudio realizado en Minnesota (25) de los pacientes que presentaron IC en el

año 1991 el 43% tenía una fracción de eyección conservada y la supervivencia de esta cohorte no fue distinta. Un estudio realizado en Chicago tampoco encontró diferencias en mortalidad pero los pacientes con disfunción ventricular presentaron una tasa mayor de reingresos (24). Sin embargo otros estudios como el V-HeFT(227) o el sub-estudio del Framingham realizado por Vasan (26) han encontrado una mortalidad más baja en los pacientes sin disfunción ventricular. Estas diferencias podrían deberse a los distintos criterios de selección de los estudios, ya que algunos se limitaron a estudiar subgrupos de pacientes con IC y cardiopatía isquémica, ancianos o varones. Además en algunos estudios el dato de la función ventricular no se tenía en todos los pacientes. Sí parece claro que en los pacientes con disfunción ventricular, cuanto menor sea la fracción de eyección mayor es la mortalidad. Así en el estudio SOLVD la mortalidad según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estuviese entre 6%-22%, 23-29% y 30-35%, era, respectivamente, 50%, 39% y 28% a los 41 meses de seguimiento (80).

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La cardiomegalia utilizada también como criterio mayor en el diagnóstico de IC, es un potente índice pronóstico en la mayoría de las enfermedades cardíacas. En algunos estudios como el V-HeFT-I (190) el índice cardiorácico fue un predictor de supervivencia independiente de la fracción de eyección. Este hecho también se observó con la congestión pulmonar o el derrame pleural.

BIOQUÍMICOS

La hiponatremia es un marcador de mortalidad de primer orden en la IC. Packer y cols (228) demostraron que el tener un sodio plasmático menor de 133 era un marcador de mal pronóstico, incluso a corto plazo (5-6 meses). El valor

de la hiponatremia como predictor de baja supervivencia se ha comprobado tanto en adultos como en niños (229).

DATOS DEL ELECTROCARDIOGRAMA / HOLTER

La muerte súbita en la IC está claramente incrementada. En el estudio Framingham, el 25% de los varones y el 13% de las mujeres fallecieron de forma súbita dentro de los seis años siguientes al diagnóstico, lo que corresponde a un 28% y 14% de las muertes cardiovasculares, respectivamente (98). Estudios posteriores han situado a la muerte súbita como la principal causa de mortalidad en los pacientes con IC; en el estudio CONSENSUS (104), por ejemplo, el 21% de los fallecidos del grupo placebo lo hicieron de muerte súbita (menos de una hora desde el comienzo de los síntomas). En España, datos de Valencia pertenecientes al estudio epidemiológico EEMS, muestran que el 58% de los varones y 40% de las mujeres que fallecieron por muerte súbita y tenían un registro hospitalario, habían recibido el diagnóstico de IC (162). La IC significa un riesgo para muerte súbita similar al de la cardiopatía isquémica en los varones y superior en las mujeres (84). Entre una sexta y una cuarta parte de la mortalidad en la IC se produce de modo súbito, por lo que es probable que las arritmias ventriculares malignas puedan constituir su causa. En un estudio realizado en 84 pacientes consecutivos con disfunción ventricular izquierda severa (grados II a IV de la New York Heart Association) se detectó un promedio de 5.181 extrasístoles ventriculares (entre 0 y 24.299) y ocho episodios de taquicardia ventricular (entre 0 y 201) en 24 horas. El 61 % de los pacientes presentó uno o más episodios de taquicardia ventricular. La mortalidad global a los 31 meses de seguimiento fue del 56 %. El 71 % de este grupo murió por muerte súbita, y en ellos la presencia de latidos ectópicos fue el predictor independiente de mayor potencia (196).

En un estudio de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática la duración del QRS superior a 100 ms fue el mejor predictor independiente de la mortalidad (230).

Los pacientes con fibrilación auricular tuvieron un peor pronóstico, de forma consistente, en varios estudios (230,231).

FACTORES TERAPÉUTICOS

Vasodilatadores

Hoy tenemos evidencia de que existen pautas de tratamiento vasodilatador capaces de prolongar la vida en la IC con disfunción ventricular. En el Veterans Study (Ve-Heft) (189) se comparó la eficacia de dos pautas terapéuticas; hidralacina asociada con dinitrato de isosorbide y prazosín frente a placebo. Se siguió durante un promedio 2,3 años a 642 pacientes con IC moderada y fracción de eyección inferior al 30 %; 120 pacientes fallecieron en el grupo de placebo (44 %), 91 en el grupo de prazosín (49,7 %) y 72 en el grupo de hidralazina asociada con dinitrato de isosorbide (38,7 %). Esta asociación redujo de forma significativa la mortalidad, en un 38 % durante el primer año, un 25 % en el segundo año y un 23 % en el tercer año, y el prazosín no mostró efectos significativos.

Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II son los vasodilatadores que de forma más clara han demostrado un efecto beneficioso en la IC con disfunción ventricular. En el segundo estudio Ve-Heft (II) (232) el enalapril mostró un mayor aumento de la supervivencia que la combinación nitratos / hidralacina.

En el Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus) (104) se siguió a 253 pacientes en IC muy severa (grado IV) asignados al azar a placebo y enalapril; el seguimiento promedio fue 6,2 meses. A los 6 meses la mortalidad en el grupo de placebo fue del 44 % y en el grupo de enalapril del 26 %, con una reducción de la mortalidad del 40 % ($p < 0,002$). Al final del estudio, 68 pacientes habían muerto en el grupo placebo y 58 en el grupo de enalapril (27 % de reducción de la mortalidad, $p < 0,001$).

La mortalidad que mejora en los dos estudios iniciales de supervivencia en la IC (104,189) es fundamentalmente la cardíaca no súbita, la muerte súbita

permanece sin modificaciones tanto en el estudio Consensus como en el Ve-Heft II.

También en el estudio SOLVD rama de tratamiento (80) realizado en 2569 pacientes en clase funcional II-III se demostró una reducción de la mortalidad significativa en el grupo tratado con enalapril (16%), con un seguimiento medio de 41.4 meses.

Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II sólo han conseguido mejorías pronósticas en la IC sistólica, aunque tienen efectos beneficiosos sobre la hipertrofia miocárdica en pacientes con disfunción ventricular diastólica. Además los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II también han demostrado un efecto beneficioso sobre el pronóstico en pacientes asintomáticos con disfunción ventricular, como en el estudio SOLVD rama de prevención (93).

Por último los inhibidores de los receptores de angiotensina son unos fármacos que también podrían tener un papel en el tratamiento de la IC con disfunción sistólica. Si bien las expectativas creadas con el estudio ELITE (232A), de una posible mejora de la supervivencia en el grupo tratado con losartán respecto al tratado con captopril, no se han confirmado en el estudio ELITE II (232B) estos fármacos tienen una clara indicación en los pacientes que no toleran inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II.

Beta bloqueantes

Aunque ya existían algunos resultados prometedores en la década de los ochenta (232C) el US Carvedilol trial fue el primer estudio que demostró el resultado beneficioso de los betabloqueantes en pacientes con IC y disfunción ventricular. Packer y cols (233) estudiaron 1.052 pacientes, en clase II-III y FE < 0,35 divididos en dos grupos: placebo o carvedilol, y seguidos durante 6-12 meses. El estudio fue suspendido precozmente por una reducción de la mortalidad del 67% en el grupo de carvedilol. El efecto fue similar en pacientes con IC clase II que en los más avanzados III, y tanto en pacientes con IC

secundaria a cardiopatía isquémica como no isquémica. De todas maneras la mortalidad no era un end point primario y el número total de muertes fue relativamente pequeño (n=53) por lo que estos resultados no se consideraron definitivos.

En el estudio MOCHA (234) (Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment) Bristow y cols siguieron durante seis meses a 345 pacientes con IC y FE < 35%, divididos en grupo control y carvedilol, demostrando también una reducción de la mortalidad significativa con dosis de 12,5 y 25 mg dos veces al día.

El estudio CIBIS (235), multicéntrico europeo, estudió 621 pacientes con IC de diferentes etiologías, grado funcional III o IV y FE menor del 40%, divididos en dos grupos: placebo y bisoprolol, con un seguimiento de $1,9 \pm 0,1$ años. Aunque la reducción de la mortalidad fue del 20%, las diferencias no fueron significativas. El estudio CIBIS- II (236) se realizó con pacientes en clase funcional III-IV (aunque la mortalidad relativamente baja del grupo placebo al año, 12%, hace suponer que eran pacientes relativamente estables). El CIBIS-II se interrumpió prematuramente al demostrar una reducción significativa en la mortalidad en el grupo tratado con bisoprolol, 34% de reducción respecto a placebo.

El MERIT-HF (237) estudió los efectos del metoprolol de liberación retardada en 3991 pacientes con clase funcional II y III (predominantemente), encontrando una reducción en la mortalidad del 35%.

Los resultados del estudio COPERNICUS, presentados en el último Congreso Europeo de Cardiología (Amsterdam - 2000) y pendientes de publicar confirman el beneficio del carvedilol incluso en pacientes con mala clase funcional (III-IV) y disfunción ventricular severa.

Estos estudios demuestran claramente el efecto beneficioso de los betabloqueantes. Como los pacientes de los estudios ya recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II puede asumirse que el efecto de ambos fármacos es aditivo.

Espironolactona

El estudio RALES publicado en el año 1999 (238) se realizó en 1663 pacientes con grados severos de IC y una fracción de eyección menor o igual a 0,35, demostrando en esta población, con un seguimiento medio de 24 meses, una disminución del 30% en la mortalidad en el grupo tratado con espironolactona que obligó a la suspensión prematura del estudio. Además los pacientes que recibieron espironolactona presentaron una mejoría de su clase funcional y una reducción del 30 % en la tasa de rehospitalización respecto al grupo placebo.

3) JUSTIFICACIÓN

PLANTEAMIENTO

La mayoría de los datos que disponemos de pacientes con IC provienen bien de estudios prospectivos aleatorizados realizados en poblaciones muy seleccionadas, con grados más avanzados de IC, más disfunción ventricular, edad más baja, más varones y menos comorbilidad que en la población general, o bien de estudios epidemiológicos a nivel poblacional basados en consumo de fármacos (diuréticos y digoxina), en diagnósticos clínicos poco precisos o en códigos de altas hospitalarias.

Los ensayos clínicos aportan datos diagnósticos y pronósticos precisos de las poblaciones estudiadas pero sus criterios de exclusión son muy restrictivos. Así excluyen casi sistemáticamente a los pacientes de mayor edad y con patologías concomitantes. Curiosamente la IC afecta predominantemente a estos pacientes (ancianos con pluripatología) lo que dificulta la extrapolación de los resultados de estos ensayos a la práctica clínica (188A).

Los estudios epidemiológicos poblacionales son escasos y, además, se basan en información de baja calidad en cuanto al diagnóstico de IC. Las diferencias en las cifras de incidencia y prevalencia de más de diez veces de unos estudios a otros reflejan no sólo posibles variaciones geográficas sino, sobre todo, esta imprecisión diagnóstica

Pese a ser menos importantes en número tanto de estudios como de pacientes incluidos, las series hospitalarias aportan una valiosa información por dos motivos: primero los enfermos con IC suelen acudir al hospital más que a atención primaria (77), segundo: el diagnóstico hospitalario es más fiable (77,144,150,151,156,157). Hasta donde sabemos no existe en nuestro país ninguna serie de enfermos ingresados de forma consecutiva por IC en un

mismo centro. Aunque un estudio basado en una serie de pacientes ingresados presenta un sesgo de selección ineludible y posiblemente infravalora la magnitud del problema, podría tener una importante repercusión desde el punto de vista de planificación sanitaria. Debe tenerse en cuenta que de todos los gastos que generan los pacientes con IC (que representan del 1 al 2% del presupuesto sanitario de los países desarrollados (9,10)), más de dos terceras partes están ocasionados por los ingresos hospitalarios de los enfermos (10).

Nuestra hipótesis es que si unimos la información obtenida de la serie hospitalaria con una información epidemiológica de alta calidad del área sanitaria de referencia como la que aporta un censo (en este caso el realizado en Madrid en el año 1996) podemos obtener, además de la caracterización demográfica y clínica de los pacientes, datos fiables de prevalencia de IC y de hospitalizaciones por dicha patología.

OBJETIVOS

- 1) Describir las características de los pacientes ingresados por IC en nuestro centro en cuanto a datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad y antecedentes cardiovasculares.
- 2) Describir la clínica que presentaban los pacientes al ingreso.
- 3) Examinar las pruebas diagnósticas no invasivas realizadas a estos pacientes y su resultado.
- 4) Estudiar si el tratamiento de estos pacientes se rige por las recomendaciones generalmente aceptadas (*guidelines*) y en qué medida depende de los dos apartados anteriores.
- 5) Valorar las diferencias en características basales, pruebas diagnósticas y tratamiento según el servicio de ingreso, centrándonos en la comparación de los pacientes ingresados en el área cardiológica (Cardiología / Cirugía Cardíaca) respecto a otros Servicios.

- 6) Relacionar los cuatro apartados anteriores con el pronóstico en lo que respecta a mortalidad intrahospitalaria, reingresos y mortalidad durante el seguimiento.
- 7) Estudiar la posible variación estacional de los ingresos por IC.
- 8) Comparar los datos de ingresos hospitalarios por IC realizados durante el año 1996 con el censo de población de Madrid para el área de atención sanitaria 1 realizado en ese mismo año con el fin de obtener datos de prevalencia de IC y de ingresos por esta patología así como su variación con la edad.

4) MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN ESTUDIADA

El Hospital Universitario Gregorio Marañón es un Hospital Terciario que en 1996 tenía asignada un área de atención sanitaria de 637.028 habitantes (área 1 de Madrid). Se revisaron las historias clínicas de todos los ingresos realizados en el Hospital Universitario Gregorio Marañón durante el año 1996 con diagnóstico de IC o relacionados, según los Códigos de la ICD9 (International Clasification of Diseases 9 – Clinical Modification) (tabla M1).

Se recogieron las historias de los pacientes con códigos ICD9 de IC en el diagnóstico principal o como diagnóstico secundario.

402 IC hipertensiva
428.0 IC
428.1 IC izquierda
428.9 IC, sin especificar
425.4 Miocardiopatía primaria
425.5 Miocardiopatía alcohólica
425.9 Miocardiopatía secundaria, sin especificar

Tabla M1 Diagnósticos de IC o relacionados, según los Códigos de la ICD (International Clasification of Diseases 9 – Clinical Modification).

Para valorar la sensibilidad diagnóstica se revisaron las historias clínicas de todos los ingresos realizados en el Servicio de Cardiología y un 20% de las historias clínicas de los pacientes ingresados en Medicina Interna, por cualquier patología, durante el año 1996.

De todas las historias revisadas en el Servicio de Cardiología compatibles con IC sólo el 17% no se habían detectado en el análisis basado en la codificación ICD9. Estos ingresos se incluyeron también en el análisis.

De todas las historias de los pacientes ingresados en Medicina Interna durante el año 1996 por cualquier patología compatibles con IC sólo el 9% no se habían detectado en el análisis basado en la codificación ICD9, estos ingresos se incluyeron también en el análisis.

En total se encontraron 1.953 ingresos con códigos diagnósticos y/o historias compatibles con IC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron los ingresos que cumplían nuestros criterios diagnósticos de IC. Los criterios que adoptamos fueron:

a) En los pacientes con disfunción ventricular o valvulopatías moderadas/severas: los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología (18), (los dos primeros obligatorios):

- Síntomas de IC (típicamente disnea y edema), en reposo o con ejercicio.

- Evidencia objetiva de disfunción cardíaca, en reposo.

Y, en casos de duda:

- Respuesta al tratamiento

b) En los pacientes en los que no disponíamos de ecocardiograma: al menos un síntoma (oliguria, disnea o edemas) y un signo (edemas, aumento de la presión venosa yugular o crepitantes) o un dato de IC en la Radiografía tórax (cardiomegalia o congestión pulmonar/derrame pleural)

c) En los pacientes que no presentaban disfunción ventricular ni valvulopatía en el ecocardiograma: al menos un síntoma, un signo y datos de IC en la Radiografía de Tórax

Los casos dudosos sólo se diagnosticaron como IC cuando hubo unanimidad entre los dos investigadores que analizaron las historias clínicas (Martínez Sellés y García Robles).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los ingresos que:

- no cumplían nuestros criterios diagnósticos de IC.
- tenían infarto agudo de miocardio como diagnóstico principal (la causa del ingreso fue el infarto de miocardio, siendo la IC una complicación del infarto).
- se relizaron en Pediatría.
- no se disponía de todos los datos del paciente.

Se excluyeron 595 ingresos y se analizaron los 1.358 restantes correspondientes a 1.075 pacientes (1,27 ingreso por paciente). Los pacientes que ingresaron en más de una ocasión durante el año 1996 se recogieron los datos del primer ingreso y el tratamiento al alta de todos los ingresos, considerando los ingresos posteriores al primero como reingresos durante el seguimiento.

SEGUIMIENTO

Se realizó un seguimiento de los pacientes dados de alta vivos utilizando la base de datos del Hospital Gregorio Marañón que incluye los ingresos de los pacientes, con la correspondiente situación al alta (vivo o muerto), las visitas a urgencias, con la situación al alta y las visitas a las consultas externas del centro. El seguimiento se completó con llamadas telefónicas a los domicilios de los pacientes. En todos los casos sólo se recogió el número de reingresos, la fecha última de seguimiento y la situación en esa fecha (vivo o muerto).

Se consideraron como reingresos todas las estancias hospitalarias posteriores al primer ingreso por IC del año 1996, que aparecía en la base de

datos del Hospital Gregorio Marañón, independientemente del diagnóstico y del servicio (se incluyeron las estancias en el servicio de urgencias como reingresos).

VARIABLES ESTUDIADAS

Demográficas: edad, sexo.

Datos del ingreso: fecha de ingreso, fecha de alta, servicio de ingreso

Factores de riesgo cardiovascular: Según se refleja en historia clínica: hipertensión arterial, hiperlipemia, tabaquismo, diabetes melitus, obesidad.

Comorbilidad: Según se refleja en historia clínica (salvo lo señalado entre parentesis): enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía, ulcus péptico, insuficiencia renal (si creatinina > 1,5), enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, alcoholismo, demencia, neoplasias (exceptuando basaliomas y carcinomas de células escamosas de piel).

Historia cardiológica: Según se refleja en historia clínica. Infarto de Miocardio, coronariografía normal o patológica, cirugía de revascularización previa, cirugía valvular previa, portador de marcapasos.

Síntomas y signos al ingreso: oliguria, disnea / ortopnea, aumento de la presión venosa yugular, edemas, crepitantes.

Radiografía de Tórax: según el informe de radiología: cardiomegalia, congestión pulmonar / derrame pleural.

Electrocardiograma: Según criterio del cardiólogo que interpretó el/los electrocardiogramas: Fibrilación auricular crónica, fibrilación auricular paroxística, flutter auricular, bloqueo completo de rama derecha, bloqueo completo de rama izquierda.

Ecocardiograma: Según informe de ecocardiograma. Fracción de eyección: normal (>50%), deprimida en grado ligero (40-49%), moderado (30-39%) o severo (<30%), insuficiencia mitral (grado), estenosis mitral

(grado), insuficiencia aórtica (grado), estenosis aórtica (grado), insuficiencia tricúspide (grado), estenosis tricúspide (grado).

Tratamientos al Alta: antiagregantes (aspirina u otro), betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, anticoagulantes (orales o heparinas subcutáneas), nitratos, digoxina, IECAs (tipo, dosis y nº de tomas), otros vasodilatadores, antiarrítmicos.

Seguimiento: Situación al alta (vivo/muerto), Fecha de último seguimiento, estado en último seguimiento (vivo/muerto), reingresos.

Cruzamos estos datos con la información demográfica del área de asistencia sanitaria de nuestro Hospital (área 1 de Madrid) correspondiente al censo municipal de Madrid de 1996 (637.028 habitantes).

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Todos los datos se expresan como media \pm desviación estándar (típica), salvo indicación contraria.

Las variables categóricas se compararon con el test de Chi-Cuadrado (o el test exacto de Fisher) y las continuas con el test t de Student, tras comprobar que no se violaban los supuestos de distribución Normal.

En un análisis multivariado (regresión logística) se analizó la influencia de los distintos factores en la mortalidad intrahospitalaria.

Para el promedio diario de ingresos las comparaciones entre meses se usó el análisis de la varianza (ANOVA).

Para la estimación de la curva de supervivencia se usó el método de Kaplan-Meier y para analizar la influencia de los distintos factores en la mortalidad durante el seguimiento se realizó una regresión de Cox.

Se consideró cómo significativo un valor de $p < 0,05$.

Se usó el programa SPSS, versión 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

5) RESULTADOS

La presentación de resultados se realizará con el siguiente orden:

- análisis de la selección de pacientes
- estudio descriptivo de las características basales de la población de enfermos ingresados por IC en el año 1996 en el Hospital Gregorio Marañón, en lo que respecta a patologías concomitantes, síntomas / signos, pruebas complementarias realizadas y resultado de las mismas
- estudio de las diferencias según el sexo, la edad y la fracción de eyección
- predictores de mortalidad intrahospitalaria
- tratamiento al alta, con especial atención al uso y dosis de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II según servicio de ingreso, presencia de estenosis valvulares, presencia de insuficiencia renal crónica y presencia de disfunción ventricular
- variación de ingresos diarios por meses
- prevalencia de ingresos y de pacientes ingresados en la población del Area Sanitaria 1 de Madrid
- seguimiento: supervivencia durante el seguimiento, variables predictoras de mortalidad en la población estudiada y en el subgrupo de pacientes con ecocardiograma realizado. Reingresos durante el seguimiento.

1) Resultado de la Selección de Pacientes

Se encontraron 1.953 ingresos con códigos diagnósticos y/o historias compatibles con IC. Se excluyeron 69 ingresos por ser infarto agudo de miocardio su diagnóstico principal y 72 ingresos por no conocerse todos los datos (sí se disponía de la mortalidad intrahospitalaria de estos 72 pacientes que fue similar a la de los pacientes finalmente incluidos en el análisis). Se excluyeron también los ingresos que no cumplían criterios diagnósticos objetivos de IC (ver material y métodos).

Se analizaron los 1.358 ingresos restantes (figura R1) correspondientes a 1.069 pacientes (1,3 ingresos por paciente).

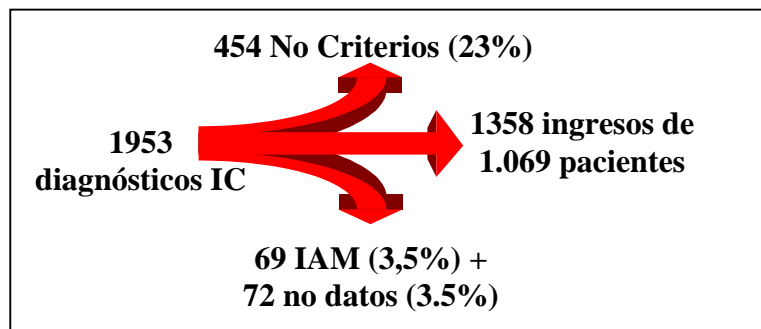


Figura R1: Selección de pacientes.
IAM: infarto agudo de miocardio.

Para valorar si se estaban diagnosticando los ingresos como compatibles con IC o no de forma adecuada se eligieron 60 historias de forma aleatoria, obteniéndose un índice kappa de Cohen de 0,88.

2) Características basales de los 1069 pacientes

- Edad media $74,8 \pm 11,5$ años.
- Varones 42%.
- Estancia media $16,0 \pm 15,5$ días, mediana 12 días, (similar excluyendo las muertes intrahospitalarias: $15,9 \pm 15,5$).
- Mortalidad intrahospitalaria en el primer ingreso por IC del año 1996: 8,3%.
- Servicio de ingreso: Medicina Interna 71%, Cardiología / Cirugía Cardíaca 20%, Geriátrica 4%, Nefrología 2%, Neumología 2%, otros servicios 1%.
- 2.1 Patologías concomitantes (figura R2):
 - a) Cardiovasculares: fibrilación auricular (50%), infarto de miocardio previo (15%), accidente cerebrovascular (12%), cardiopatía isquémica confirmada por coronariografía (9%), cirugía valvular (7%), portadores de marcapasos (7%), enfermedad vascular periférica (6%) y cirugía de

revascularización coronaria previa (4%). (enfermedad valvular: ver datos de ecocardiograma).

b) Factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión arterial (43%), diabetes (30%), tabaquismo (16%) e hipercolesterolemia (11%).

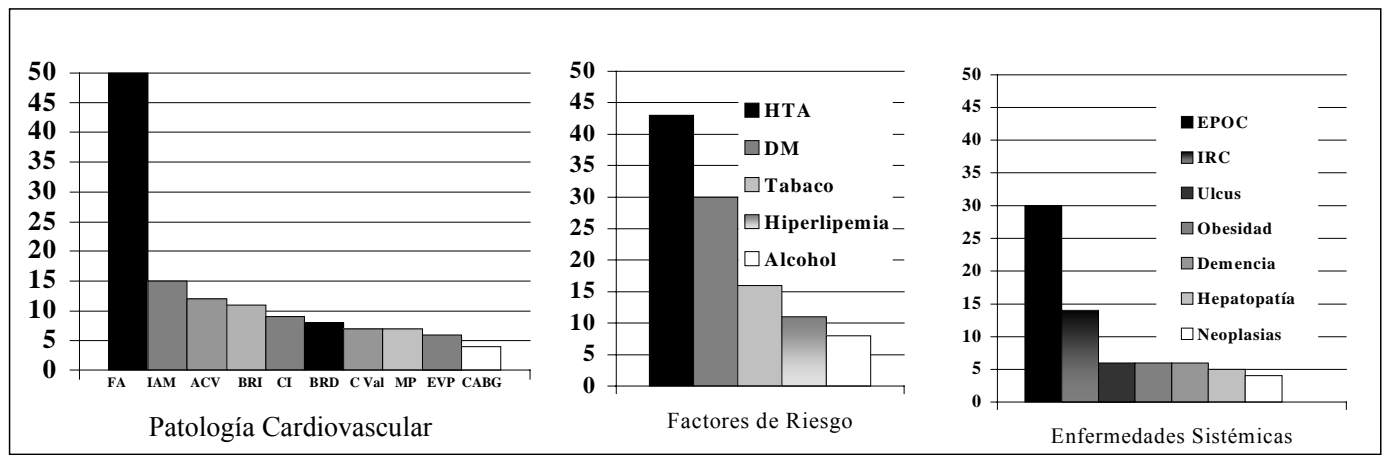


Figura R2 Características Basales de la población en cuanto a patologías concomitantes:

- a) Cardiovasculares: fibrilación auricular (FA) infarto de miocardio previo (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), bloqueo completo de rama izquierda (BRI), cardiopatía isquémica confirmada por coronariografía (CI), bloqueo completo de rama derecha (BRD), cirugía valvular (CVal), portadores de marcapasos (MP), enfermedad vascular periférica (EVP) y cirugía de revascularización coronaria previa (CABG).
- b) Factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión arterial (HTA), diabetes (DM), tabaquismo, alcoholismo e hipercolesterolemia.
- c) Patologías Sistémicas: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC), úlcus péptico activo o con antecedentes de hemorragia digestiva (Úlcus), obesidad patológica, demencia, hepatopatía y enfermedades neoplásicas excluyendo basaliomas y carcinoma de piel de células escamosas (Neoplasias).

Datos en Porcentaje.

c) Patologías Sistémicas: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (30%), insuficiencia renal crónica (14%), alcoholismo (8%), úlcus péptico activo o con antecedentes de hemorragia digestiva (6%), obesidad patológica (6%), demencia (6%), hepatopatía (5%) y enfermedades neoplásicas excluyendo basaliomas y carcinoma de piel de células escamosas (4%).

2.2 Síntomas y Signos (figura R3): disnea (96%), crepitantes (77%), edemas (65%), presión venosa yugular (PVY) aumentada (34%) y oliguria (19%).

2.3 Pruebas complementarias realizadas y resultado (porcentajes de resultado sobre total de pacientes a los que se realizó la prueba) (figura R4):

a) Radiografía de tórax (99%): cardiomegalia 85%, congestión pulmonar 82%.

b) Electrocardiograma (96%): fibrilación auricular 50%, bloqueo completo de rama izquierda 11%, derecha 8%.

c) Ecocardiograma transtorácico (66%). Fracción de eyección deprimida, 54% (63% de éstos severamente deprimida). Valvulopatías de grado moderado o severo: insuficiencia mitral 25%, aórtica 6%, tricuspídea 19%, estenosis aórtica 9%, mitral 8%.

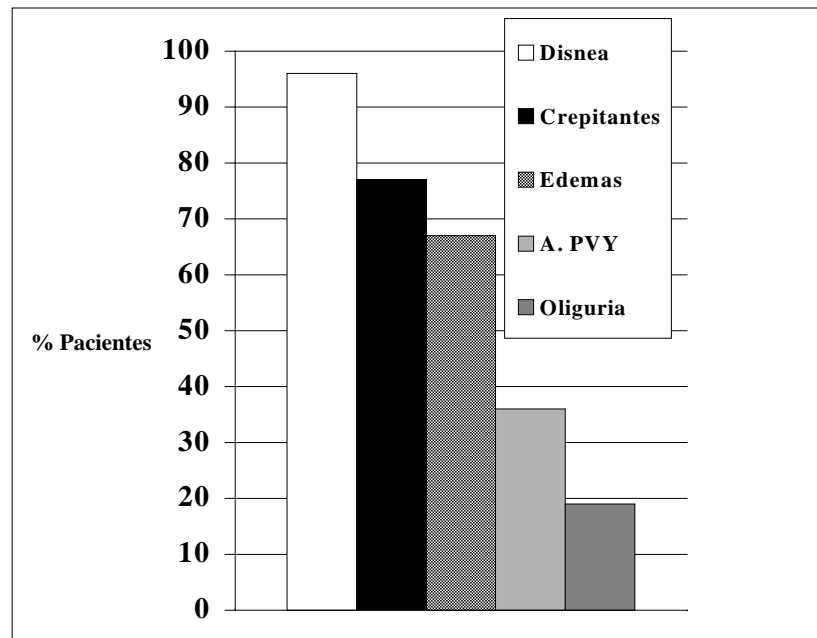


Figura R3. Síntomas y signos al ingreso.

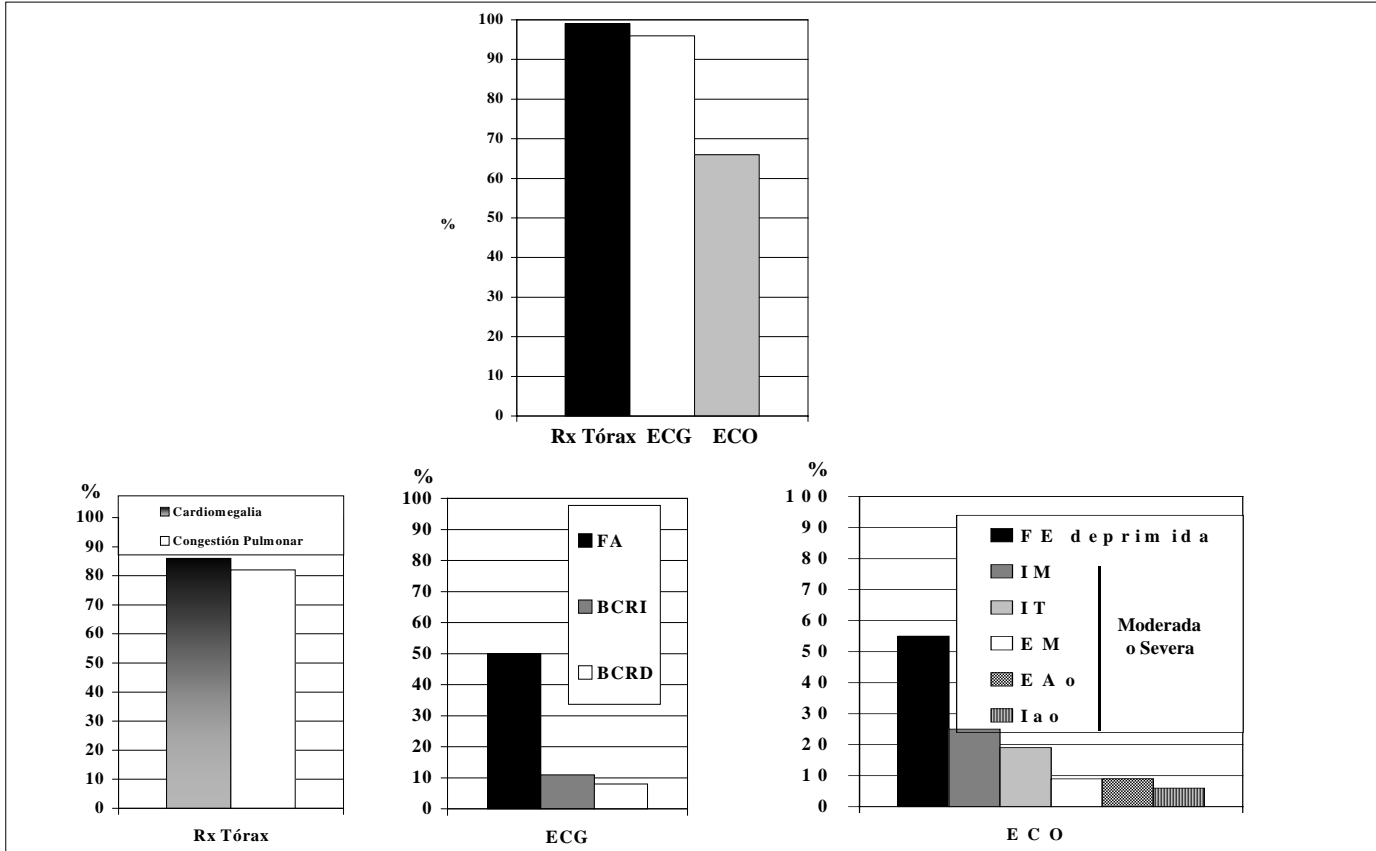


Figura R4 Pruebas diagnósticas no invasivas realizadas sobre el total de pacientes ingresados - Rx : Radiografía; ECG: electrocardiograma, ECO: ecocardiograma.

Resultados de las pruebas sobre el total de pacientes a los que se realizaron. FA: fibrilación auricular; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; BCRD: bloqueo completo de rama derecha; FE: fracción de eyección; IM insuficiencia mitral; IT insuficiencia tricúspide; EM estenosis mitral; EAo estenosis aórtica; IAo insuficiencia aórtica.

3) Diferencias según el sexo y la edad

3.1) Diferencias según el sexo

a) En primer lugar, las mujeres ingresadas por IC eran más añosas que los hombres (77,3 vs 71,4 años, $p < 0.0001$).

b) En cuanto a Factores de Riesgo Cardiovascular encontramos las siguientes diferencias (figura R5): tenían más diabetes (34 vs 24%), hipertensión (47 vs 36%), obesidad patológica (8 vs 4%) y eran menos fumadoras (3 vs 35%) que los varones (todas las diferencias fueron significativas en el análisis univariado con $p < 0,0001$ y en el multivariado con las significaciones especificadas en la tabla R1). No encontramos diferencias significativas en la prevalencia de hipercolesterolemia (12 vs 11 %; $p = 0,18$).

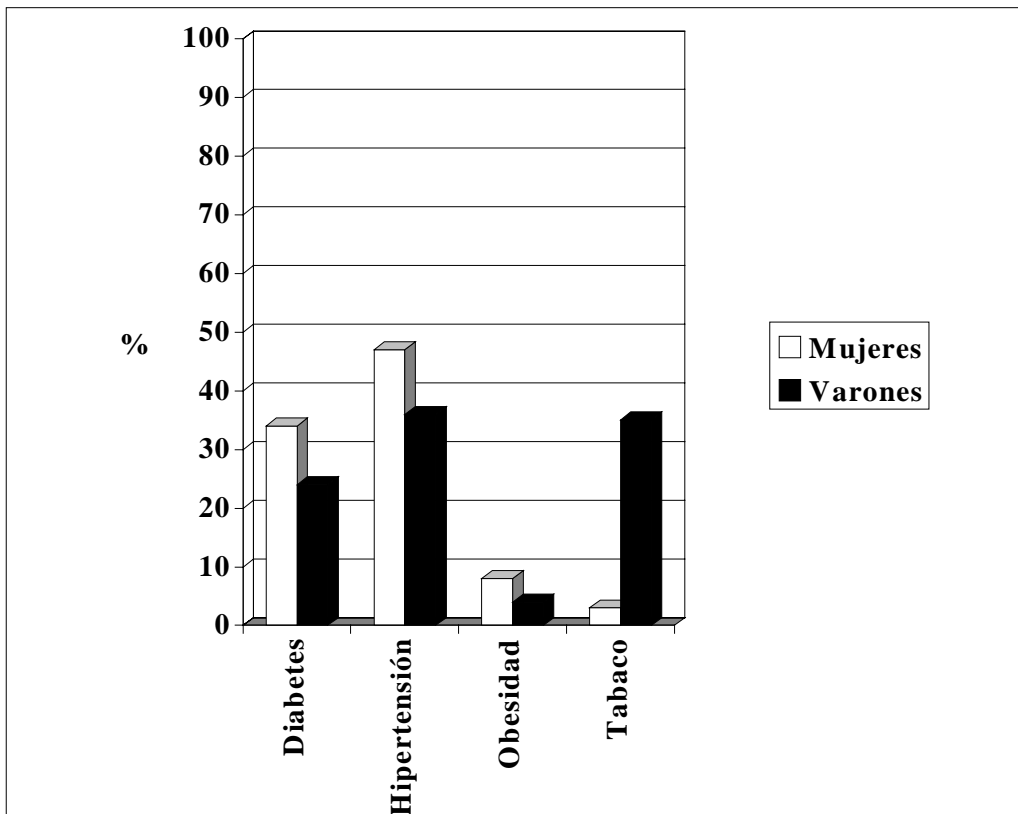


Figura R5 Diferencias en cuanto a factores de riesgo cardiovascular, según el sexo (todas las ps menores de 0,0001 en el análisis univariado).

Factor de riesgo	OR (95% CI)	P
Hipertensión	1.38 (1.03-1.85)	0.0285
Diabetes	1.43 (1.04-1.97)	0.0270
Obesidad	2.65 (1.37-5.1)	0.0035
Hipercolesterolemia	1.33 (0.83-2.15)	0.2325
Tabaquismo	0.07 (0.04-0.12)	<0.0001

Tabla R1 Análisis multivariado para factores de riesgo, Odds Ratio (OR) para mujer ajustado por edad.

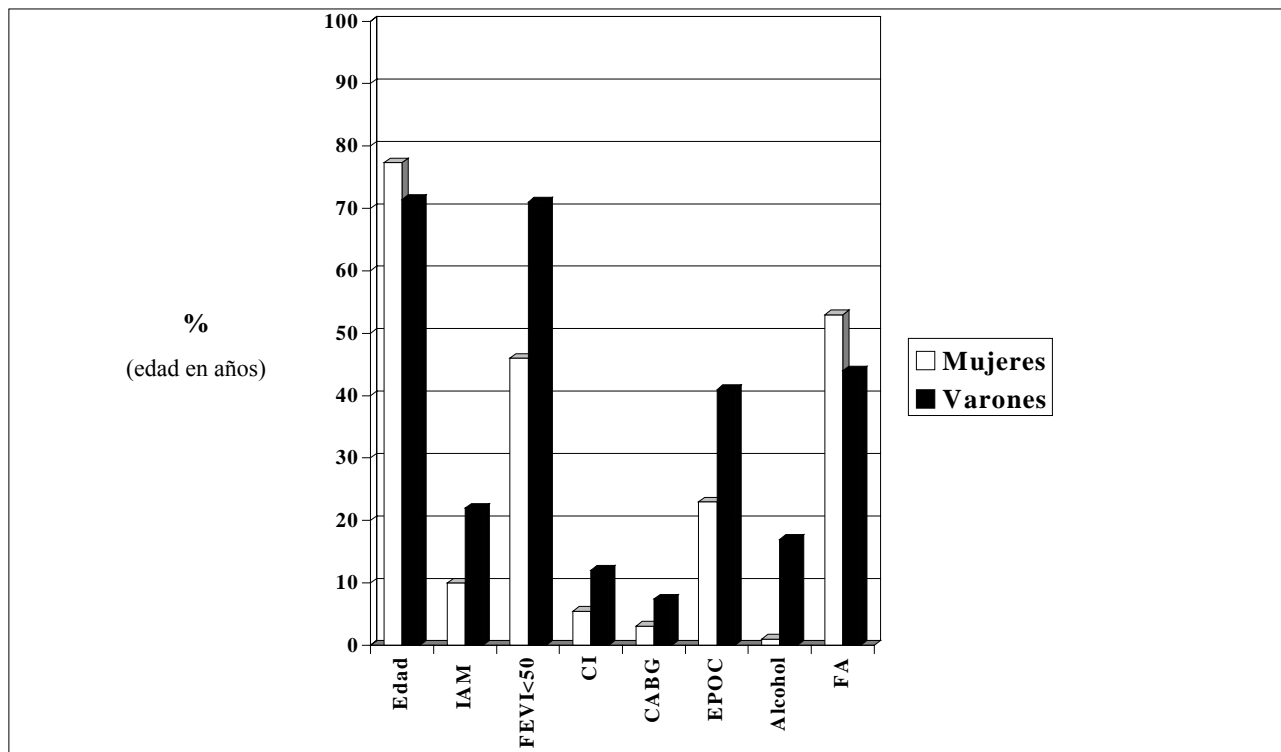


Figura R6 Diferencias en cuanto a edad, antecedentes cardiovasculares y comorbilidad, según el sexo

IAM: antecedentes de infarto de miocardio; FEVI<50: disfunción ventricular; CI cardiopatía isquémica confirmada con coronariografía; CABG: cirugía cardíaca de revascularización previa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Alcohol: alcoholismo, FA: fibrilación auricular.

Todas las diferencias significativas en el análisis univariado con $p < 0,0001$, salvo FA: $p = 0,056$.

c) En relación con a antecedentes cardiovasculares las mujeres tenían menos infartos de miocardio previos (10 vs 22%), disfunción ventricular (46 vs 71%), enfermedad coronaria confirmada con angiografía (5,5 vs 12%) y cirugía de revascularización previa (3,1 vs 7,4%) que los varones (todas las diferencias significativas en el análisis univariado con $p < 0,0001$). No hubo diferencias significativas en la incidencia de fibrilación auricular (53 vs 44 %; $p = 0,056$). En el análisis multivariado solo persistieron las diferencias en cuanto a infarto previo y disfunción ventricular (tabla R2).

c) En cuanto a comorbilidad las mujeres tenían menos enfermedad pulmonar obstructiva crónica (23 vs 41%) y alcoholismo (1 vs 17%) (diferencias significativas en el análisis univariado con $p < 0,0001$ y el multivariado con $p < 0,001$) (tabla R2).

	OR Mujer*	ic 95%	p
IAM previo	0,34	0,24-0,4	<0,001
Disfunción VI	0,33	0,23-0,47	<0,001
EPOC	0,42	0,29-0,63	<0,001
Alcoholismo	0,13	0,06-0,3	<0,001

Tabla R2 Análisis Multivariado para antecedentes cardiovasculares y comorbilidad. Odds Ratio (OR) para mujer ajustado por edad y factores de riesgo, con su intervalo de confianza (ic) al 95%.

3.2) Diferencias según la edad

Al comparar los pacientes con más de 75 años con los menores de esta edad verificamos que los de edad avanzada tenían:

- mayor frecuencia de mujeres (68 vs 48%)
- más accidentes cerebrovasculares (14 vs 10%)
- más estenosis aórtica significativa (11,6 vs 6,5%) y una mayor frecuencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo >0,4 (65 vs 51%)
- más frecuencia cardiomegalia (88 vs 81%)
- más de edema de miembros inferiores (68 vs 62%) y crepitantes a la auscultación (80 vs 73%)
- una mayor tasa de prescripción de diuréticos (88 vs 80%).

Los pacientes menores de 76 años tenían:

- ingresos más prolongados (17,4 vs 13,8 días) y con más frecuencia en cardiología (31 vs 21%)
- más hepatopatía (7,5 vs 2,2%) y obesidad (8,7 vs 4,0%)
- más factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo (25 vs 8,5%), hiperlipemia (15 vs 7,4 %) y alcoholismo (13 vs 3,4%)
- una mayor evidencia de enfermedad coronaria: enfermedad coronaria en la angiografía (12 vs 4 %) e historia de revascularización coronaria quirúrgica (8,9 vs 1,3 %).
- más frecuencia realización de ecocardiograma (78 vs 55%)
- una mayor tasa de prescripción de fármacos al alta (3,23 vs 2,99), sobre todo betabloqueantes (7 vs 2%) y anticoagulantes (43 vs 11%).

Todas las diferencias fueron significativas (análisis univariado: accidente cerebrovascular y edemas $p=0.05$, las demás variables: $p<0.01$).

4) Diferencias según la fracción de eyección

Al estudiar los pacientes en los que se realizó ecocardiograma (66%) y comparar los pacientes con y sin disfunción ventricular (fracción de eyección $< 50\%$), encontramos que los tenían función sistólica normal:

- eran más viejos (74,6 vs 70,6 años)
- tenían mayor frecuencia de mujeres (71 vs 41%)
- tenían más comorbilidad: insuficiencia renal (12 vs 18%) y alcoholismo (6 vs 13%)

- tenían más valvulopatías – historia de cirugía valvular (17 vs 8,7%), estenosis aórtica significativa (12 vs 6%), insuficiencia aórtica significativa (8 vs 4%) y estenosis mitral significativa (16 vs 1.6%)

- presentaban con más frecuencia fibrilación auricular (61 vs 40%)
- padecían más de edema de miembros inferiores (69 vs 59%)

Los pacientes con disfunción sistólica tenían:

- una mayor evidencia de enfermedad coronaria: infarto de miocardio previo (29 vs 6 %), enfermedad coronaria en la angiografía (16 vs 6 %) e historia de revascularización coronaria quirúrgica (10 vs 3 %).

- más enfermedad vascular periférica (8,4 vs 4,6 %) y tabaquismo (29 vs 13%)

- más frecuencia de bloqueo completo de rama izquierda (18 vs 6%)
- más ingresos en cardiología (34 vs 22%)

- más fármacos al alta (3,6 vs 3,0), sobre todo antiagregantes (37 vs 25%), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II (69 vs 45 %) y nitratos (55 vs 43%).

Todas las diferencias fueron significativas (análisis univariado: enfermedad vascular periférica $p=0.04$, insuficiencia renal $p=0.03$, las demás variables: $p<0.01$).

El análisis multivariado demostró que la presencia de disfunción ventricular aumentaba de forma independiente la mortalidad intrahospitalaria en 2,9 veces ($p < 0,01$), con un intervalo de confianza al 95% de 1,2 a 7,0.

Al ingreso las siguientes variables fueron predictores independientes de tener disfunción ventricular (tabla R3): la presencia de bloqueo completo de rama izquierda en el electrocardiograma, antecedentes de infarto de miocardio, el tabaquismo y el sexo masculino, todas ellas con una asociación positiva, mientras que la edad, la presencia de cirugía valvular previa y la presencia de fibrilación auricular se asociaban a una fracción de eyección normal. Con estas siete variables clínicas se predecía la existencia de disfunción ventricular con un área bajo curva ROC de 0,793, ic 95% 0,76 a 0,83.

Variable	OR	ic 95%	p
BCRI	5,0	2,8 - 9,0	<0,001
IAM	5,8	3,4 - 10,0	<0,001
Tabaco	1,8	1,1 - 2,9	0,02
Sexo Masculino	2,0	1,5 - 3,3	<0,001
Edad	0,97	0,96 - 0,99	<0,001
Cx VALV	0,5	0,3 - 0,7	<0,001
FA	0,5	0,3 - 0,7	0,0013

Tabla R3 Predictores de disfunción ventricular al ingreso (análisis multivariado). Odds Ratio (OR) para disfunción ventricular con su intervalo de confianza (ic) al 95%.

BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; IAM: antecedentes de infarto de miocardio; Cx Valv: cirugía valvular previa; FA: fibrilación auricular.

5) Mortalidad Intrahospitalaria

Los predictores de mortalidad hospitalaria en el análisis univariado fueron los siguientes: edad, accidente cerebrovascular, enfermedades

neoplásicas, demencia, insuficiencia renal crónica, Estenosis aórtica, presión venosa yugular aumentada, no presentar hipercolesterolemia y la no realización de ecocardiograma. Controlando por edad persisten las significaciones de todas las variables salvo la demencia (tabla R4).

Los predictores de mortalidad intra-hospitalaria en el análisis multivariado se muestran en la tabla R5. Con estas variables se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,75.

Variable	OR	P
Edad	1,03	0.002
ACV	1,8	0.017
Neoplasias	2,5	0.008
Demencia	1,9	0.048
IRC	1,6	0.035
EAO	1,6	0,0004
PVY aumentada	1,8	0.001
No hiperlipemia	2,8	0.0146
No ECO	2,4	0.00001

Tabla R4 Predictores de mortalidad intrahospitalaria en el análisis univariado. La significación de las variables se mantiene controlando por edad, salvo en el caso de la demencia. ACV: accidente cerebrovascular previo; IRC: insuficiencia renal crónica; EAO: estenosis aórtica codificada como de 0=no a 3=severa; PVY: presión venosa yugular; No ECO: ecocardiograma no realizado.

Todos los pacientes			Pacientes con ecocardiograma (66%)		
Predictores	OR (95%IC)	p	Predictores	OR (95%IC)	p
ACV	2,0 (1,1-3,6)	0,016	ACV	3,1 (1,4-7,1)	0,01
PVY aumentada	2,5 (1,6-3,6)	0,0001	Disfunción ventricular*	1,6 (1,2-2,1)	0,008
Fibrilación auricular	0,5 (0,3-0,7)	0,0009	Estenosis Aórtica*	1,8 (1,3-2,5)	0,0002
Hiperlipemia	0,3(0,08-0,8)	0,014	Estenosis Mitral*	1,6 (1-2,6)	0,05
Ingreso en cardiología	0,4 (0,2-0,7)	0,0017	Ingreso en cardiología	0,4 (0,2-0,8)	0,009
Ecocardiograma	0,3 (0,2-0,5)	<0,0001	*Codificado de no=0 a severa=3		

Área bajo curva ROC 0,74. IC 95%: 0,68 a 0,79 / Área bajo curva ROC 0,75. IC 95%: 0,68 a 0,81

Tabla R5 Predictores de mortalidad intra-hospitalaria, Análisis multivariado, OR ajustado para edad.

6) Tratamiento Al Alta

Se excluyeron del análisis de tratamiento al alta los pacientes con mortalidad intrahospitalaria y se consideraron todos los ingresos por IC durante el año 1996 por lo que se estudiaron 1.235 tratamientos al alta hospitalaria. (Considerando sólo el primer ingreso de cada paciente en el año 1996 el uso de fármacos fue similar).

Las frecuencias de utilización de los grupos farmacológicos fueron las siguientes (figura R7): diuréticos 86%, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II 53%, nitratos 51%, digoxina 50%, anticoagulantes 30%, antiagregantes 25%, antagonistas del calcio 10%, otros vasodilatadores 6%, betabloqueantes 4% y antiarrítmicos 2%.

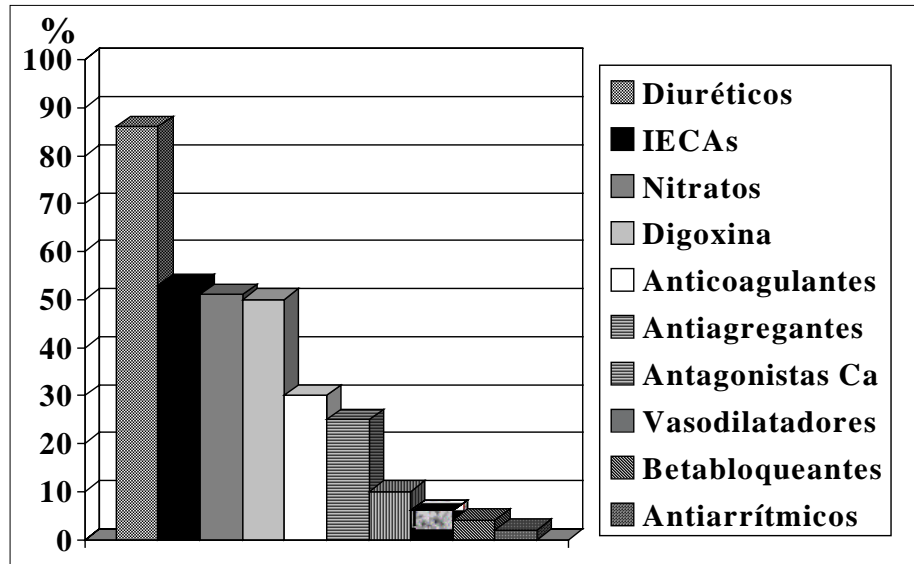


Figura R7 Tratamiento al alta.

IECAs : inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina;

Antagonistas Ca: antagonistas del calcio.

La media de fármacos usados al alta fue de 3,1, con una desviación típica de 1,3.

7) Tratamiento con inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II

7A) Uso y dosis de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II.

- Sólo se usaron dos inhibidores de conversión de angiotensina II (figura R8): captopril 45,5% y enalapril 7,5%; con dosis diarias medias: 60 ± 46 y 16 ± 14 mg respectivamente.

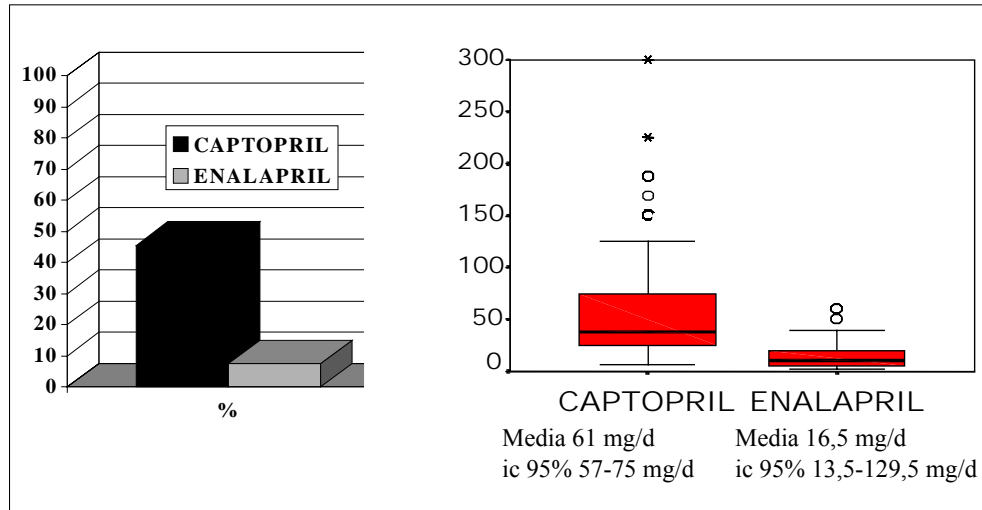


Figura R8 Porcentaje de uso de captopril y de enalapril (gráfico de la izquierda).
 “Box-plot” con las dosis de captopril y enalapril utilizadas (gráfico de la derecha).

7B) Uso y dosis de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II según servicio de ingreso y presencia de estenosis valvulares.

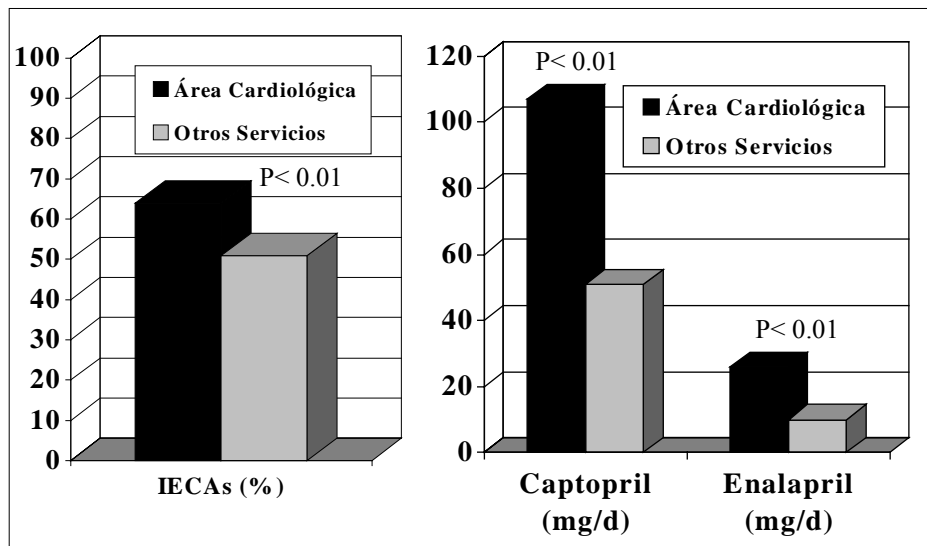


Figura R9: El porcentaje de pacientes tratados con inhibidores de la conversión de angiotensina (IECAs) fue mayor en los pacientes ingresados en Cardiología / Cirugía Cardíaca que en Otros Servicios (gráfica de la izquierda). Además las dosis diarias usadas también fueron superiores (gráfica de la derecha).

- Los ingresos del área cardiológica (18%) recibieron inhibidores de conversión de angiotensina II más frecuentemente (64% vs 51%; $p < 0,05$) y a dosis diarias medias más altas (captopril 104 ± 65 vs 51 ± 34 mg y enalapril 26 ± 16 vs 10 ± 9 mg, $p < 0,01$) que los ingresos en otras áreas (Figura R9).

- La tasa de utilización de inhibidores de conversión de angiotensina II disminuía a medida que aumentaba el grado de estenosis valvulares, aunque incluso entre los pacientes con estenosis severas había un porcentaje de tratados con inhibidores de conversión de angiotensina II importante (28% para estenosis aórtica severa y 41 % para estenosis mitral severa). La tasa de utilización en estos pacientes con estenosis valvulares severas era menor en cardiología / cirugía cardíaca que en otros servicios (figura R10). Por último la estenosis aórtica severa era más frecuente en los pacientes ingresados en el área cardiológica que en los demás servicios (11 vs 4%, $P < 0,0001$), no existiendo diferencias en las demás estenosis valvulares (figura R11).

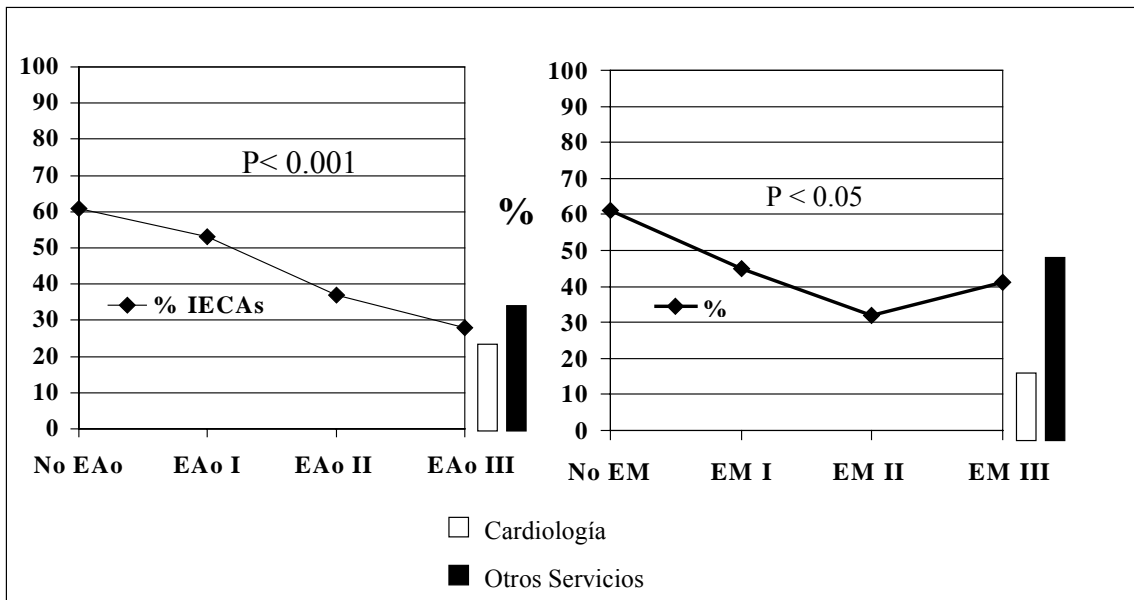


Figura R10 Relación del uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs) con el grado de estenosis valvulares (cuantificado de I=ligera, II=moderada y III=severa). A medida que aumenta el grado de estenosis aórtica (EAo) o mitral (EM) disminuye la tasa de utilización de IECAs, siendo ambas tendencias significativas.

Centrándonos en los pacientes con estenosis severas (columnas), vemos que la tasa de utilización de IECAs sigue siendo importante aunque es menor en los pacientes ingresados en Cardiología/Cirugía Cardíaca que en otros servicios.

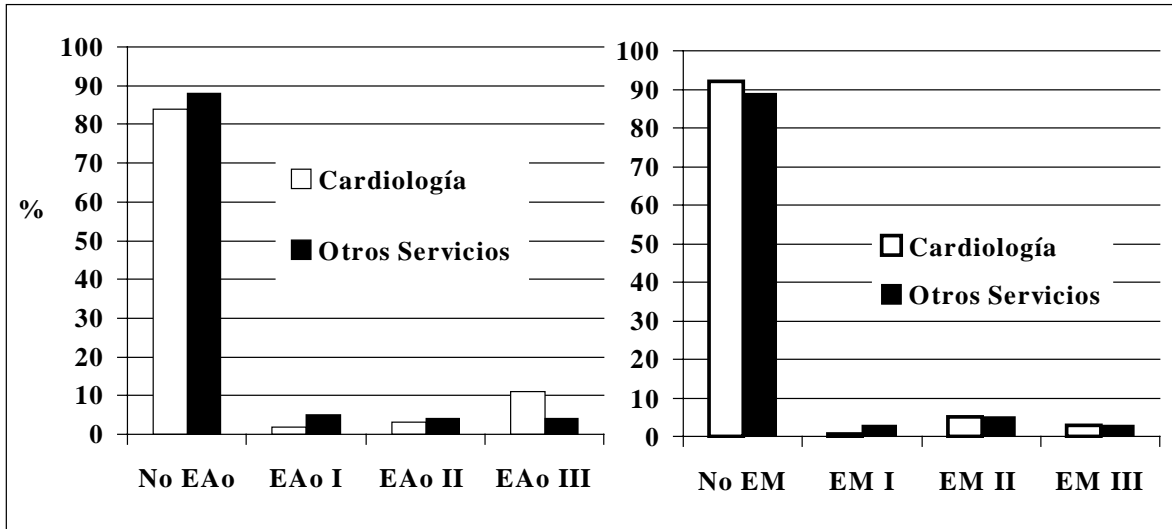


Figura R11 Relación del servicio de ingreso (Cardiología/Cirugía Cardíaca u otro) con el grado de estenosis estenosis aórtica (EAo) o mitral (EM) (cuantificado de I=ligera, II=moderada y III=severa). No se encontraron diferencias significativas salvo para la EAo III que era más frecuente en él área cardiológica ($p < 0,001$).

7C) Uso y dosis de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II según servicio de ingreso y presencia de insuficiencia renal crónica.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica recibieron inhibidores de conversión de angiotensina II con menos frecuencia que el resto de pacientes y esta tendencia fue más pronunciada en cardiología (figura R12).

Sin embargo, la insuficiencia renal crónica fue menos frecuente en el área cardiológica que en otros servicios (figura R12).

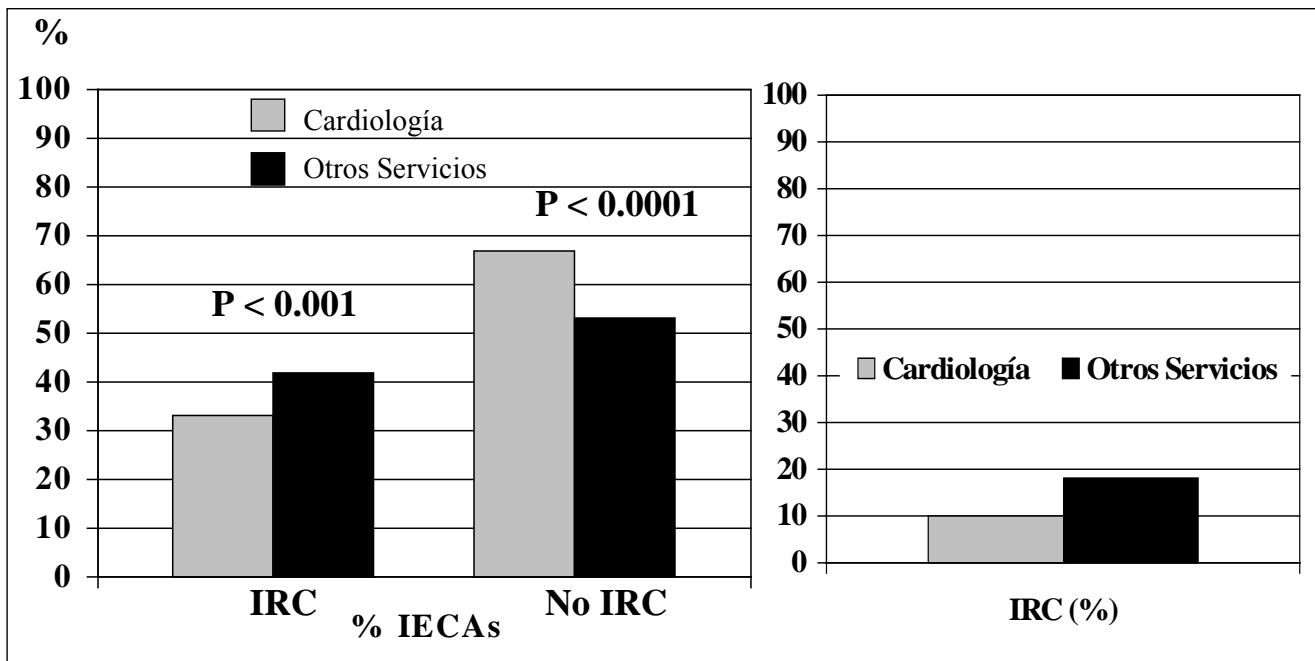


Figura R12: En la gráfica de la izquierda podemos apreciar que la tasa de utilización de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs) es más baja en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), siendo esta diferencia más pronunciada en los pacientes ingresados en el área cardiológica.

En la gráfica de la derecha vemos que los pacientes ingresados en Otros Servicios presentan con más frecuencia IRC

7D) Uso y dosis de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II según servicio de ingreso y presencia de disfunción ventricular.

Por último, el uso de inhibidores de conversión de angiotensina II aumentaba con el grado de disfunción ventricular y esta tendencia también era más pronunciada en cardiología que en otros servicios (figura R13).

Además los pacientes ingresados en el área cardiológica tenían disfunción con más frecuencia y en grados más avanzados (figura R13).

7E) Uso de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II en pacientes con disfunción ventricular

De los 706 pacientes (66%) a los que se realizó un ecocardiograma, 54% mostraron disfunción ventricular (381 pacientes). De éstos, el 93% (355 pacientes), fue dado de alta vivo, y 244 (69%) recibieron inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II.

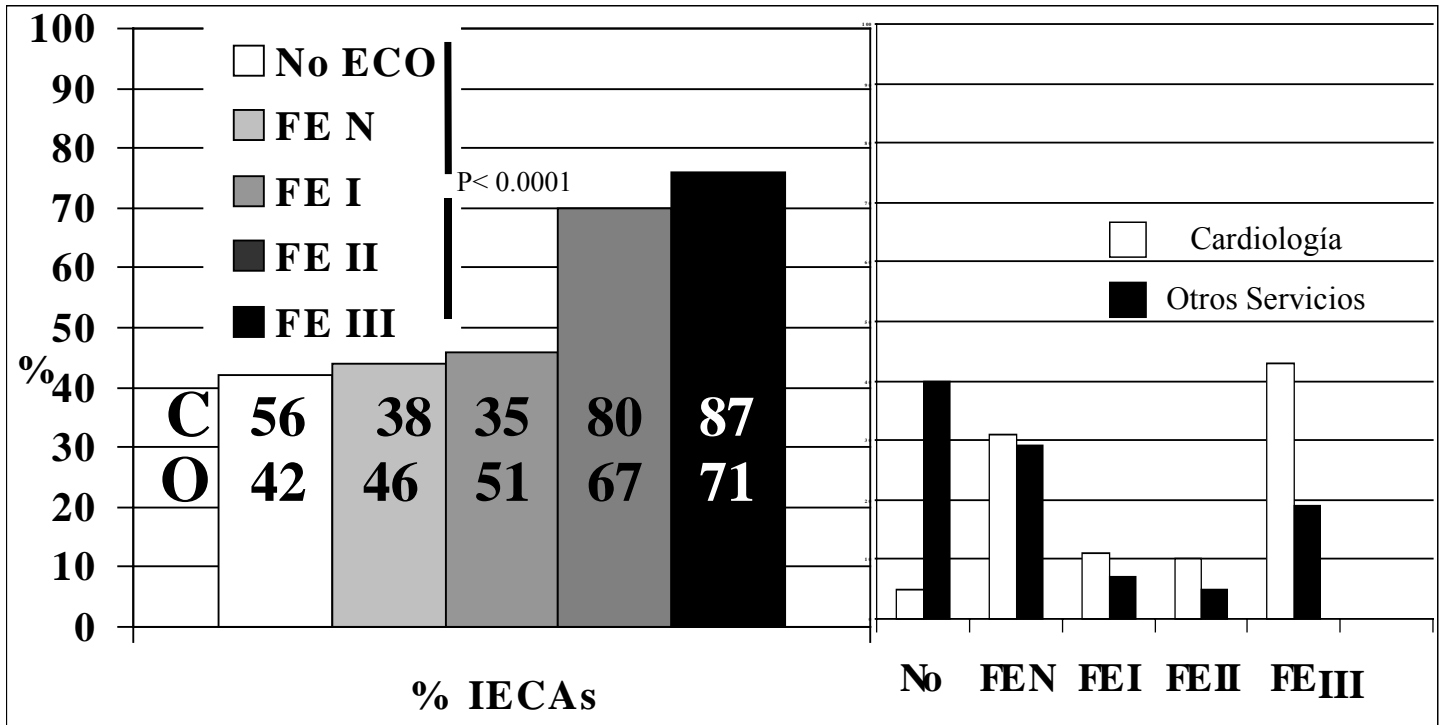


Figura R13 En la gráfica de la izquierda podemos ver como aumenta el uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs) a medida que aumenta el grado de disfunción ventricular, pasando de cifras del 41-46% en los pacientes en los que no se realizó ecocardiograma (No ECO), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal (N) o ligeramente deprimida (I) al 70-76% en los pacientes con FEVI moderada (II) o severamente (III) deprimida, siendo esta tendencia más acusada en cardiología / Cirugía Cardíaca (C) que en otros servicios (O). En la gráfica de la derecha podemos ver cómo estos últimos pacientes predominan entre los ingresados por IC en el área cardiológica, cosa que no sucede en otros servicios.

Los pacientes con disfunción ventricular severa recibieron inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II con más frecuencia que los que tenían disfunción moderada y estos más que los que los que presentaban disfunción ligera (77%, 66% y 51%, respectivamente, $p < 0.001$).

Para identificar los factores que determinaban la no prescripción de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II se realizó un análisis multivariado cuyo resultado se muestra en la tabla R6.

	OR (ic 95%)	p
Insuficiencia renal	3,1 (1,9 – 5,0)	<0.00001
Estenosis Aórtica*	1,5 (1,2 – 1,9)	0.0006
Disfunción Ventricular*	0,6 (0,53 – 0,69)	<0,00001

Tabla R6 Factores que determinan la no-prescripción de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II .

* Codificadas como no=0 a severa=3. ic: intervalo de confianza.

Estos factores permitían predecir la no-utilización de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina II con un área bajo la curva ROC de 0.77 (ic 95%: 0.72 – 0.82).

8) Variación de ingresos diarios por meses

La media de hospitalizaciones fue de $3,71 \pm 1,61$ /dia. Para estudiar la posible variación estacional del número de ingresos por IC se realizó una comparación entre las distintas medias de ingresos diarios de cada mes. La distribución durante el año se muestra en la tabla R7. Se encontró una clara variación estacional (test ANOVA: $p < 0,001$); un aumento de los ingresos en invierno, máximo en enero con un 25% más de ingresos que la media anual, y una clara reducción en verano, mínimo en agosto, con un 33% menos de ingresos que la media anual (tabla R7 y figura R14).

Mes	Hospitalizaciones/día	% Por encima (+) o por debajo (-) de la media
Enero :	4,65 ± 1,55	+25
Febrero:	4,17 ± 1,42	+12
Marzo :	3,94± 1,31	+6
Abril:	3,50 ± 1,39	- 6
Mayo:	3,87 ± 1,19	+4
Junio:	2,97 ± 1,39	- 20
Julio:	2,71± 1,32	- 27
Agosto:	2,48 ± 1,17	- 33
Septiembre:	3,87 ± 1,19	+4
Octubre:	4,03 ± 1,24	+9
Noviembre:	4,27 ± 1,16	+15
Diciembre:	4,10± 1,49	+10
Media:	3,71± 1,61	

Tabla R 7: Distribución de la media diaria de ingresos por los meses del año.

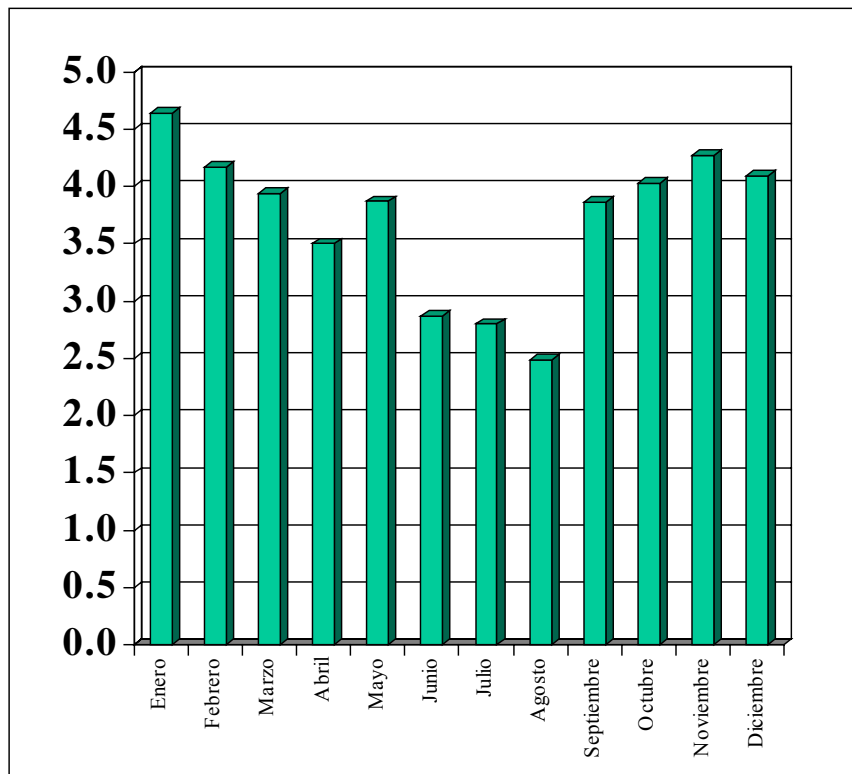


Figura R14 Media de ingresos día, por meses.

P de ANOVA < 0,001.

9) Prevalencia de ingresos y de pacientes ingresados en la población del Area Sanitaria 1 de Madrid

Con el objetivo de valorar la prevalencia de ingresos por IC y la prevalencia de pacientes ingresados por IC comparamos los datos de ingresos por IC del año 1996 con el censo de población realizado ese mismo año, en lo que respecta a la población del Área 1 sanitaria, atribuída a nuestro centro (Tabla R8).

Edad	Población* (%)	Ingresos (%) Prevalencia ^a	Pacientes (%) Prevalencia ^a
0-14	98.636 (15,48)	—	—
15-39	259.051 (40,67)	10 (0,74) 0,04	9 (0,84) 0,035
40-64	182.483 (28,65)	229 (16,9) 1,3	185 (17,2) 1,0
65-79	76.324 (11,98)	449 (33,1) 5,9	440 (40,1) 6,3
>=80	19.808 (3,11)	670 (49,3) 33,8	441 (40,1) 20,1
Total	637.028 (100)	1.358 (100) 2,1	1.075 (100) 1,69

Tabla R8: Prevalencia de ingresos y de pacientes ingresados por IC.

*Población del área 1 ^a Prevalencia anual/1000 habitantes

Notas: - Hay pacientes con más de un ingreso.

- Los pacientes de 0-14 años no forman parte de nuestro estudio por estar en edad pediátrica.

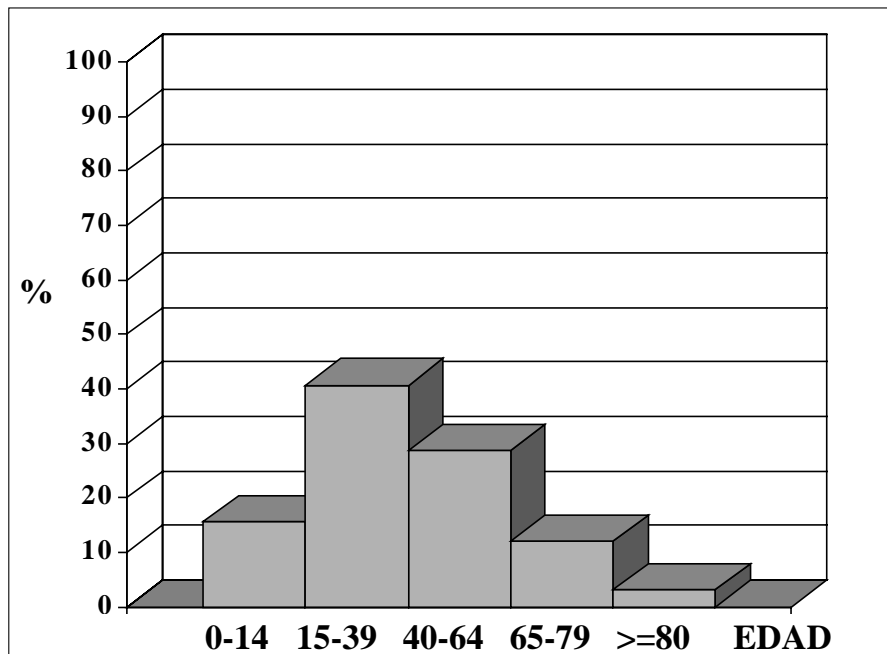


Figura R15 Censo de la Población del Área 1 realizado en 1996, con un total de 637.028 habitantes. Distribución por edades.

En la figura R15 podemos observar cómo se distribuye, por edades, la población del Área 1. Debe destacarse que los mayores de 65 años sólo constituyen el 15% de la población del Área 1 y tiene 80 ó más años apenas el 3%.

En la figura R16 podemos observar cómo se distribuyen, por edades, los pacientes ingresados por IC y los ingresos por IC durante el año 1996. Debe hacerse notar que, de los pacientes ingresados, el 80% son mayores de 65 años y el 40% tiene 80 ó más años. Contando todos los ingresos y reingresos de cada paciente estos datos son del 82 y 49%, respectivamente.

Lo anterior se traduce en un crecimiento exponencial de la prevalencia de pacientes ingresados por IC con la edad, que es incluso más pronunciado si incluimos todos los ingresos y reingresos por IC durante el año 1996 (figura R17).

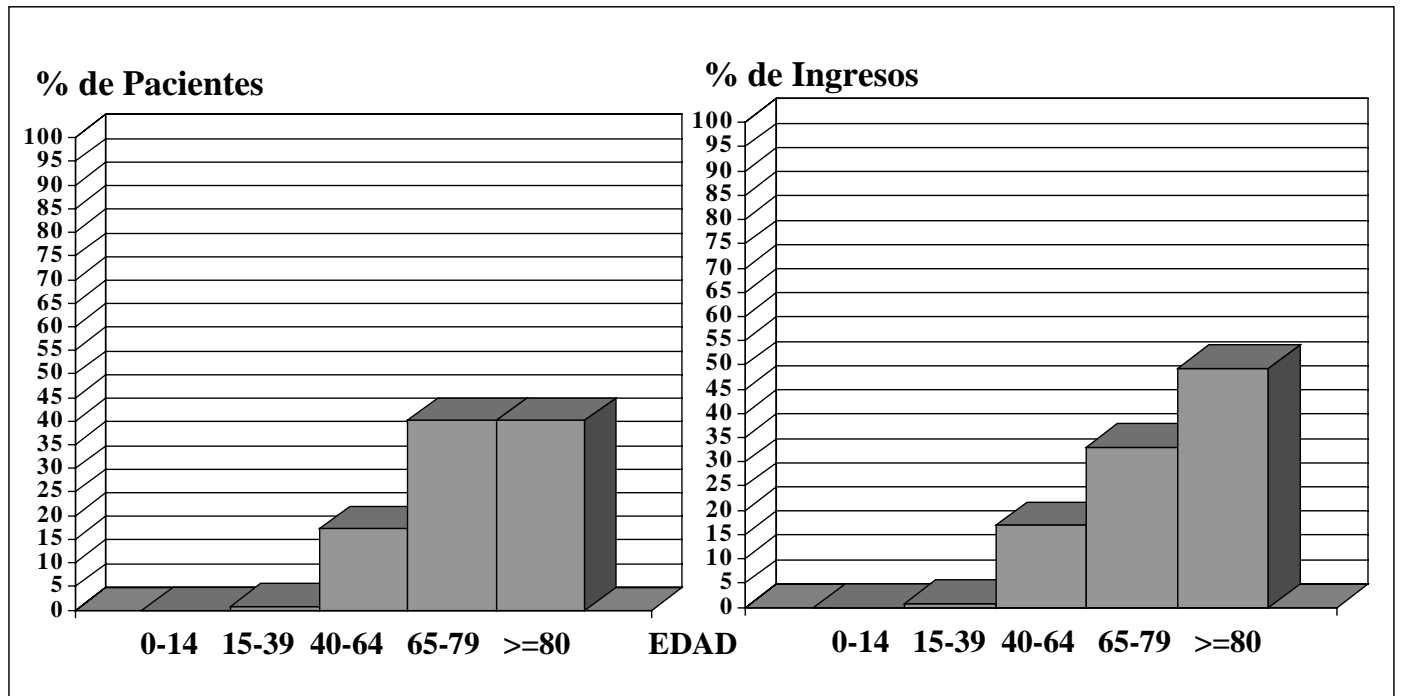


Figura R16 Distribución por edades de los:

- 1.069 pacientes ingresados por IC en el Hospital Gregorio Marañón durante el año 1996.
- 1.358 ingresos por IC en el Hospital Gregorio Marañón durante el año 1996.

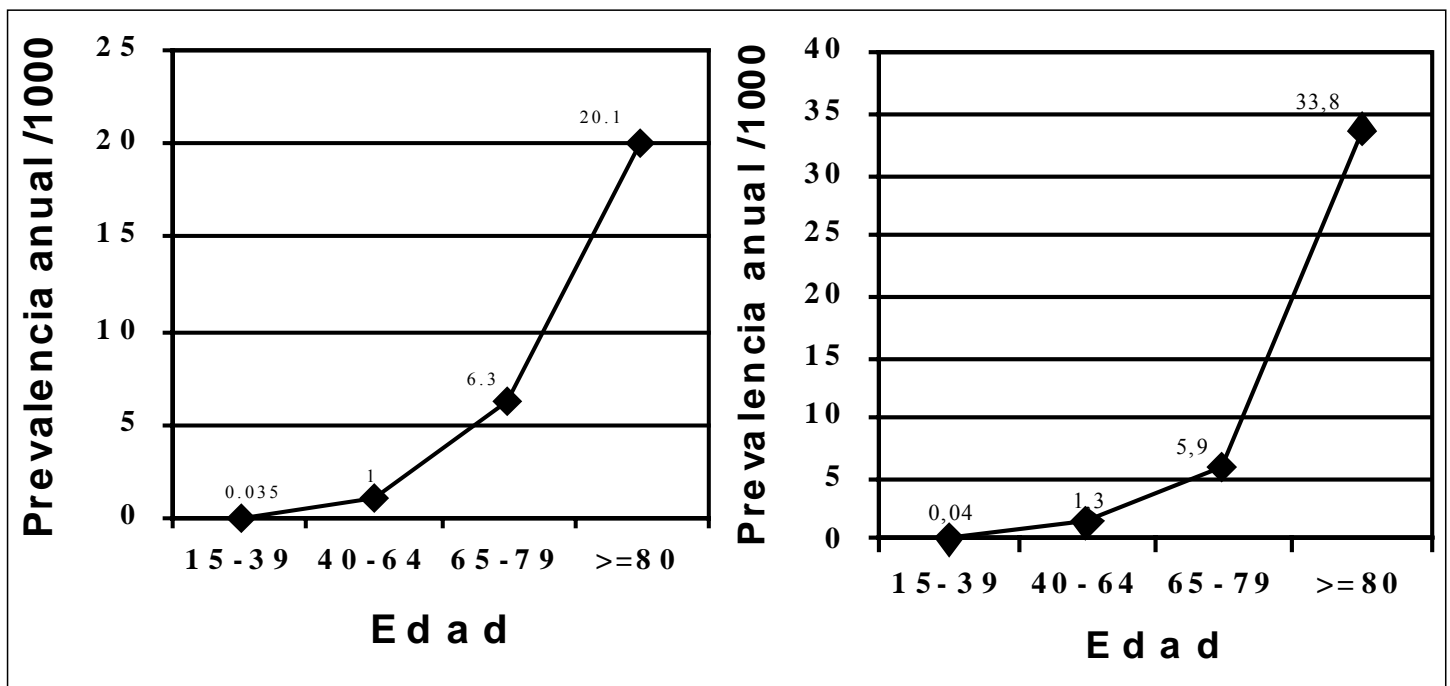


Figura R17 Prevalencia anual por cada mil habitantes de pacientes ingresados por IC (gráfica de la izquierda) y de ingresos por IC (gráfica de la derecha). De notar que los pacientes más ancianos además de tener mayor prevalencia de IC tienen mayor número de reingresos por lo que el aumento de prevalencia con la edad es más marcado en la gráfica de la derecha.

10) Seguimiento

10.1) Duración del Seguimiento.

Se realizó un seguimiento medio de 15,0 meses, con una desviación estandar de 15,6 meses y una mediana de 9,0 meses, oscilando entre 0 y 60,8 meses.

10.2) Supervivencia durante el seguimiento

La supervivencia media (limitada al seguimiento máximo de 60,8 meses) fue de 33,7 meses (intervalo de confianza 95%: 31,8 - 35,7 meses). La mediana de supervivencia fue de 33,4 meses (intervalo de confianza 95%: 28,7 - 38,1). La función de supervivencia (Kaplan-Meier) se muestra en la figura R18. La supervivencia a los seis meses fue del 82,1%, al año del 74,4%, a los dos años del 61,9%, a los tres años del 47,7% y a los 4 años del 39,3%.

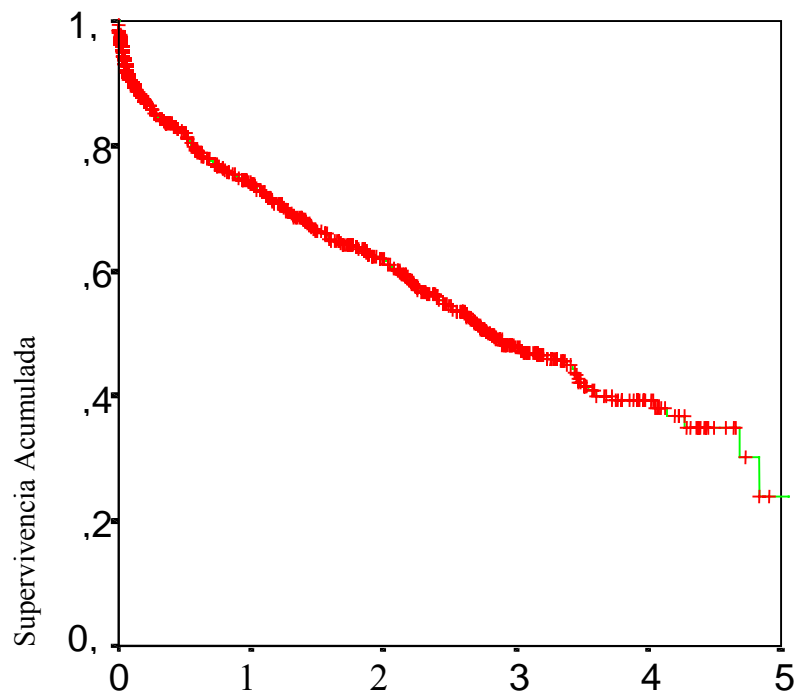


Figura R18. Función de Supervivencia (Kaplan-Meier).
Tiempo en años.

10.3) Variables predictoras de mortalidad durante el seguimiento.

Las variables que se asociaron, de forma independiente con una mayor mortalidad durante el seguimiento fueron las siguientes: la edad, el sexo masculino, el accidente cerebrovascular previo, la insuficiencia renal crónica, la no realización de ecocardiograma y el aumento de presión venosa yugular en el momento del ingreso (Tabla R9).

	OR	ic 95%	p
Edad	1,03	1,02 - 1,04	< 0,0001
Sexo Varón	1,3	1,1 - 1,6	0,0258
ACV	1,7	1,3 - 2,2	0,0004
IRC	1,5	1,2 - 2,0	0,0022
No Eco	1,5	1,2 - 1,9	0,0003
PVY aumentada	1,4	1,1 - 1,7	0,0038

Tabla R9. Predictores de Mortalidad durante el Seguimiento. (Regresión de Cox).

ACV: accidente cerebrovascular. IRC: insuficiencia renal crónica.

No Eco: ecocardiograma no realizado. PVY: presión venosa yugular.

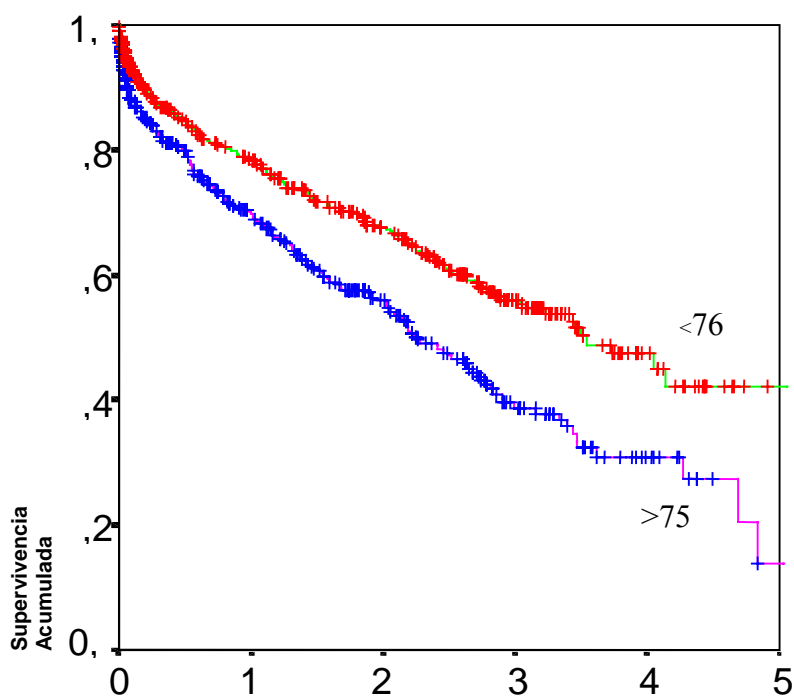


Figura R19. Función de Supervivencia para edad de 75 ó menos años (<76) y edad >75 años. Seguimiento en años.

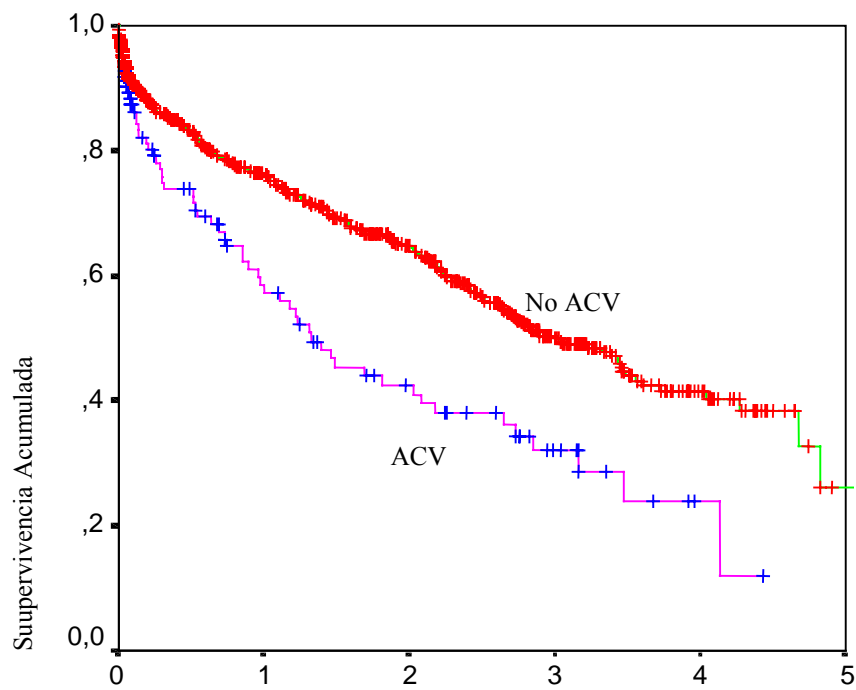


Figura R20. Función de supervivencia con y sin ACV previo.
Tiempo de seguimiento en años. ACV: accidente cerebrovascular previo.

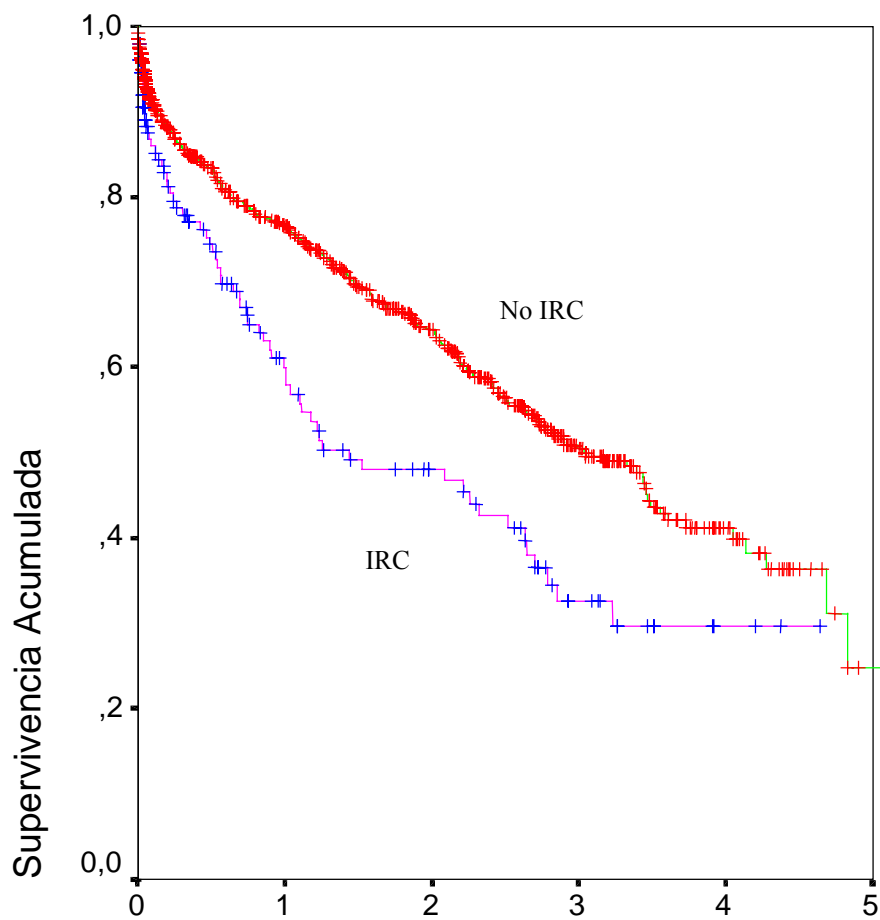


Figura R21. Función de supervivencia según la presencia de insuficiencia renal crónica (IRC). Seguimiento en años.

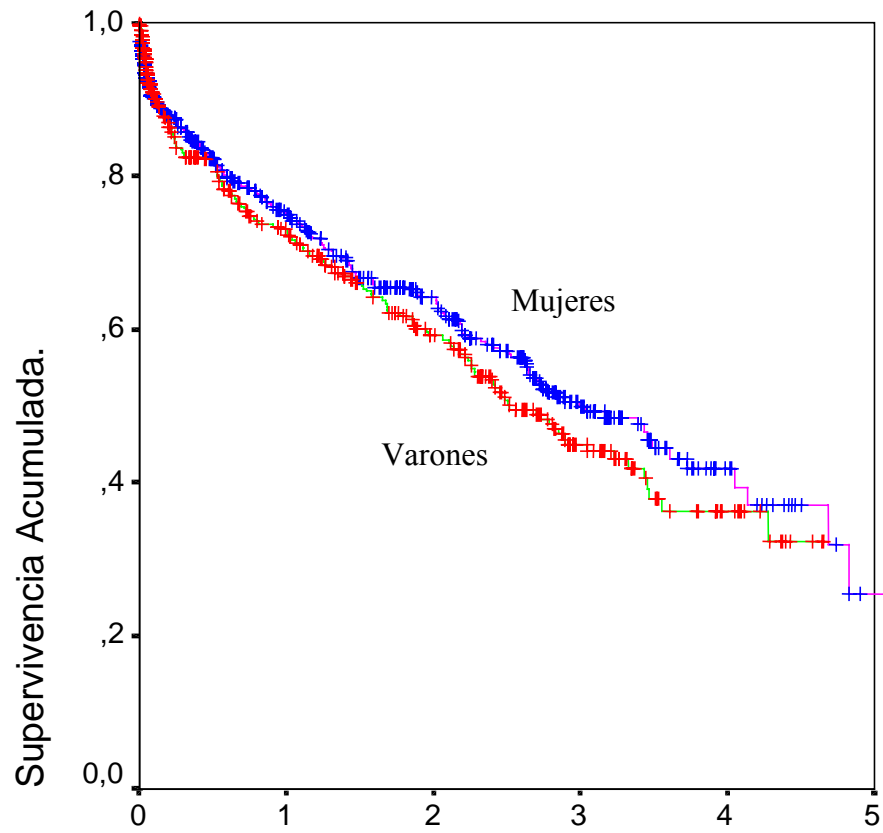


Figura 22 Supervivencia según el sexo. Tiempo en años.

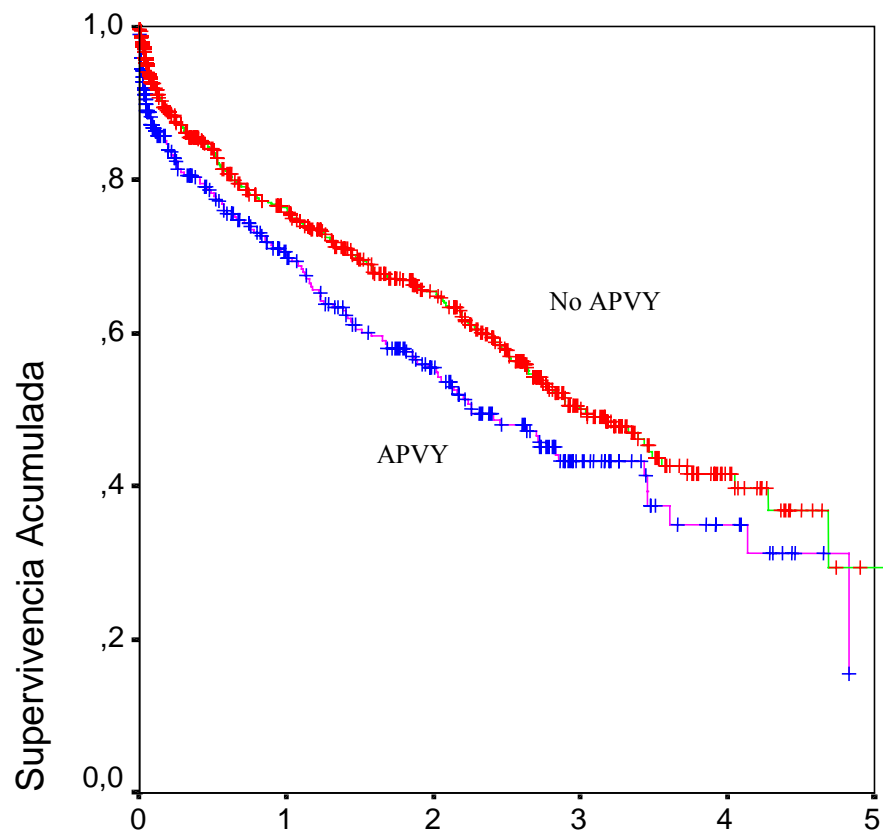


Figura R23. Supervivencia según presencia de aumento de presión venosa yugular (APVY). Tiempo en años.

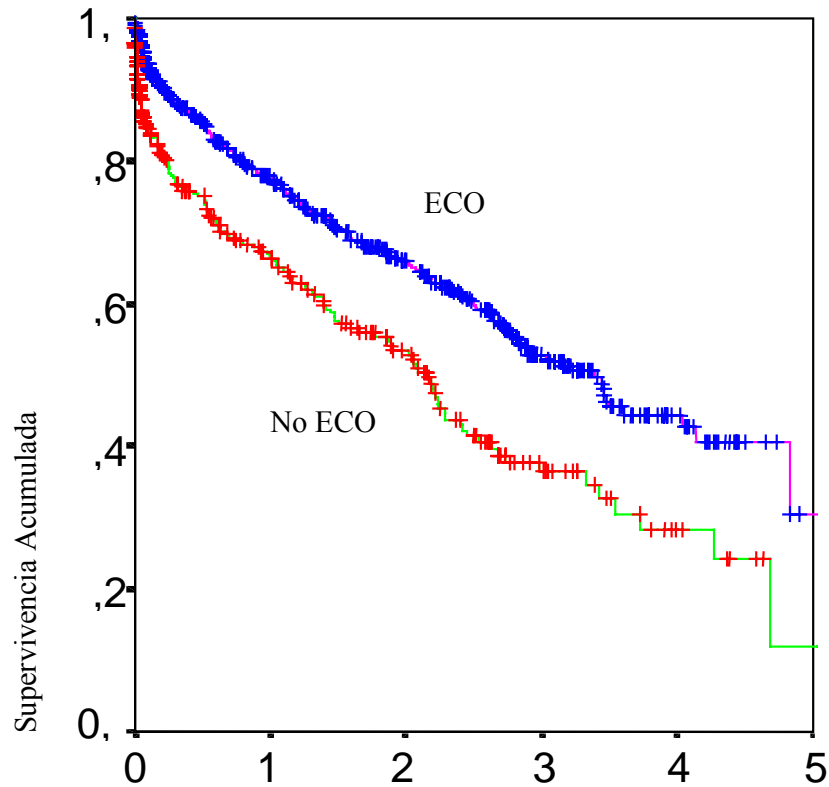


Figura R24. Supervivencia según la realización de ecocardiograma (ECO). Tiempo en años.

10.4) Características basales de los pacientes a los que no se realizó un ecocardiograma.

Para valorar un posible perfil de riesgo de los pacientes a los que no se realizó ecocardiograma se los comparó con aquellos pacientes a los que sí se había realizado esta prueba.

Los pacientes sin estudio ecocardiográfico tenían:

- más edad (79,4 vs 72,4 años)
- una mayor frecuencia de demencia (8,5 vs 4,1%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (37 vs 27%)
- una mayor frecuencia de mujeres (64 vs 55%) y de ingresos fuera de Cardiología (96 vs 71%).

Por el contrario estos pacientes presentaban:

- menos cardiopatía isquémica: infarto previo (6,3 vs 19%), enfermedad coronaria significativa en la coronariografía (1,9 vs 11%), cirugía de revascularización previa (1,1 vs 6,8%).

- menos factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo (5,5 vs 22%), hiperlipemia (4,7 vs 15%), alcoholismo 4,4 vs 9,7%
- menos bloqueos completos de rama izquierda en el electrocardiograma (6,3 vs 12%) y menos cardiomegalia en la radiografía de tórax (80 vs 87%).
- Ingresos más cortos (12,5 vs 17,1 días).
- Todas las diferencias fueron significativas en el análisis univariado, con $p < 0,01$, (además las variables subrayadas también lo fueron en el análisis multivariado).

Para estudiar qué variables podrían condicionar de forma independiente la realización de ecocardiograma se realizó un análisis multivariado cuyos resultados se muestran en la tabla R10.

Variable	OR	ic 95%	p
EDAD	0,95	0,94 - 0,97	< 0,0001
ESTANCIA	1,04	1,02 - 1,06	< 0,0001
CARDIOLOGÍA	5,4	2,9 - 10,0	< 0,0001
EPOC	0,68	0,5 - 0,93	0,015
TABAQUISMO	2,9	1,7 - 4,9	0,0001
HIPERLIPEMIA	1,9	1,04 - 3,4	0,036
IMC	2,3	1,4 - 3,8	0,0017
BCRI	2,2	1,3 - 3,8	0,0006
CARDIOMEGALIA	2,1	1,4 - 3,1	< 0,0001

Tabla R10. Factores predictores de realización de ecocardiograma en el análisis multivariado (regresión logística).

ESTANCIA: días de ingreso. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IMC infarto de miocardio previo. BCRI bloqueo completo de rama izquierda.

10.5) Variables predictoras de mortalidad durante el seguimiento en el subgrupo de pacientes con ecocardiograma realizado.

El análisis de los pacientes a los que se realizó ecocardiograma (66%), demostró que las variables clínicas que se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad durante el seguimiento fueron: la edad, el accidente cerebrovascular previo y la insuficiencia renal crónica. Además dos parámetros ecocardiográficos como son la disfunción ventricular y la presencia de estenosis aórtica también se asociaron con una mayor mortalidad (tabla R11). El sexo masculino no fue un factor de riesgo independiente para mortalidad.

	OR	ic 95%	p
Edad	1,02	1,01 - 1,03	0,032
ACV	2,1	1,5 - 2,9	<0,0001
IRC	1,8	1,3 - 2,5	0,0022
Disf VI*	1,1	1,002 - 1,22	0,0466
E Ao*	1,3	1,2 - 1,6	0,0002

Tabla R11. Predictores de Mortalidad durante el seguimiento - Pacientes con ecocardiograma (Regresión de Cox). ACV: accidente cerebrovascular. IRC: insuficiencia renal crónica. Disf VI: Disfunción de ventrículo izquierdo. EAo: Estenosis Aórtica. * Codificadas de 0=no a 3=severa.

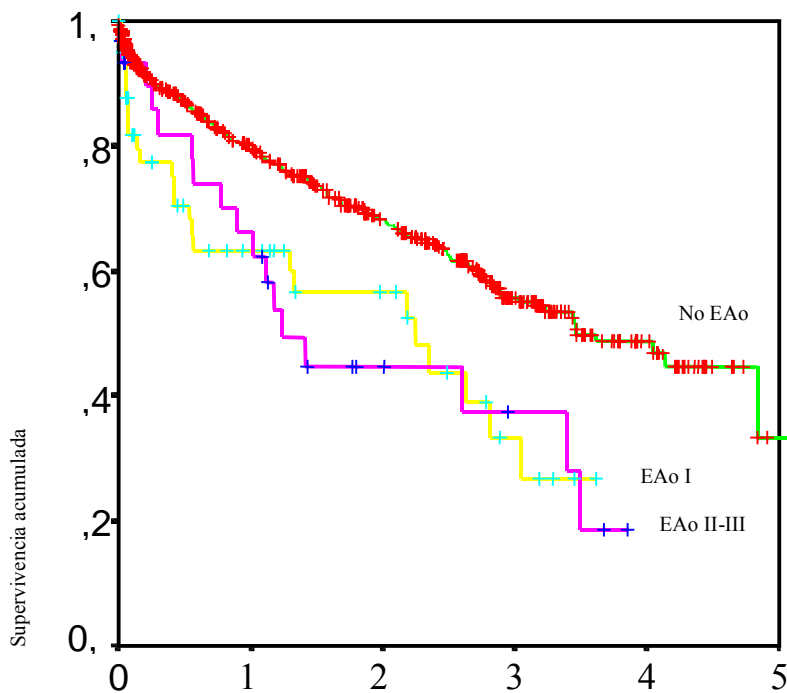


Figura R25. Función de Supervivencia para los distintos grados de Estenosis Aórtica (EAo), I: Ligera; II-III moderada y severa. Seguimiento en años.

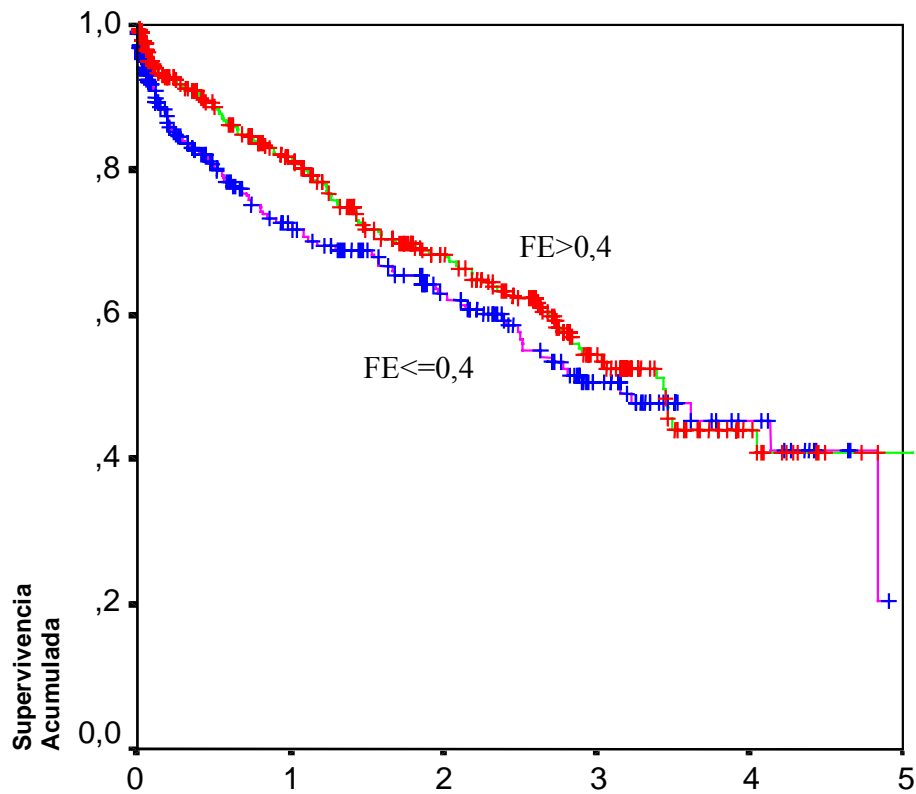


Figura R26. Función de Supervivencia de los pacientes a los que se realizó ecocardiograma según la fracción de eyección (FE). Seguimiento en años.

10.6) Reingresos en el Hospital Gregorio Marañón durante el seguimiento.

La media de reingresos por cualquier motivo, (incluyendo reingresos en el Servicio de Urgencias), durante el periodo de seguimiento ya mencionado (seguimiento medio 15 meses) fue de 2,95 reingresos por paciente, con una desviación estandar de 5,6. La mediana de reingresos fue de 1. Los reingresos oscilaron entre un mínimo de 0 y un máximo de 62. El 71% de los pacientes reingresaron o murieron durante el seguimiento. El 10% de los pacientes presentó 8 o más reingresos durante el periodo de seguimiento.

6) DISCUSIÓN

1) Selección de Pacientes

Los criterios diagnósticos elegidos para considerar que los pacientes verdaderamente tenían IC fueron una combinación de los de la Sociedad Europea de Cardiología (18) usados en pacientes con disfunción ventricular o valvulopatía significativa, y criterios clínicos y radiológicos en los pacientes en los que no se disponía de un dato objetivo de función ventricular o en los casos en los que la función ventricular sistólica era normal. El motivo de no aplicar exclusivamente los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología fue el no disponer de ecocardiograma en todos los pacientes y, en el caso de aquéllos con fracción de eyección normal el no excluir los que pudiesen tener IC diastólica.

No obstante, en los casos sin disfunción ventricular ni valvulopatía significativa los criterios empleados para diagnosticar IC fueron muy exigentes, además los casos dudosos sólo se diagnosticaron como IC si existió unanimidad entre dos investigadores que analizaron las historias clínicas (Martínez-Sellés y García-Robles). Por tanto, podemos concluir que nuestros criterios diagnósticos tienen gran especificidad, probablemente a costa de una menor sensibilidad

Somos por ello conscientes de que algunos casos de IC no se incluyeron en el análisis debido a los criterios estrictos utilizados. Esto explicaría el alto porcentaje (23%) de pacientes diagnosticados de IC durante de IC durante su ingreso en los que no pudimos comprobar que padecieran esta patología aplicando nuestros criterios.

Por otro lado existen también pacientes que ingresaron por IC en nuestro hospital durante el año 1996, fuera del servicio de cardiología y cuyos datos no hemos podido analizar. Estos son los pacientes en los que al alta o muerte intrahospitalaria no se les asignó uno de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD) que hemos utilizado. Con el fin de evaluar el impacto que este hecho en nuestro análisis se revisaron al azar un 20% de las historias clínicas de los pacientes ingresados en Medicina Interna

por cualquier patología. De todas las historias compatibles con IC sólo el 9% no se habían detectado en el análisis basado en la codificación ICD. En consecuencia creemos que el número de pacientes ingresados por IC en nuestro centro en el año 1996 que no hayamos analizado probablemente es pequeño y no debería distorsionar significativamente los resultados obtenidos.

También se excluyeron los ingresos con infarto agudo de miocardio como diagnóstico principal, por sus características distintivas y por ser la IC la consecuencia de otra patología y no la causante del ingreso. De todas maneras su escaso número (69 pacientes, 3,5%) probablemente influiría poco en el resultado final en caso de haberse incluido.

Por último de los 72 ingresos (3,5%) excluidos por no conocerse todos los datos, sí se disponía de la mortalidad intrahospitalaria (6 pacientes, 8,3%), que fue similar a la de los pacientes finalmente incluidos en el análisis (8,3%).

El índice kappa de Cohen (239) de 0,88 obtenido al clasificar por segunda vez 60 historias de forma aleatoria permite concluir que se diagnosticaron los ingresos como compatibles con IC o no de forma consistente.

2) Características Basales

- Edad y Sexo. Aunque nuestra Edad media es alta, $74,7 \pm 11,6$ años, es comparable a la encontrada en otros estudios de población hospitalizada por IC (24,87,102,158). El predominio de mujeres (58%) que hemos encontrado también se halló en otros estudios (24,37,102,136,180), (en uno de ellos en una cifra prácticamente igual (180)) aunque no en otros (79,99). El alto porcentaje de mujeres probablemente esté en relación con la edad media de nuestra población, ya que aunque ambos sexos se afectan de forma similar por la IC, en los más jóvenes predominan los varones y entre los de más edad las mujeres (en clara relación con la incidencia de cardiopatía isquémica) (84,98).

- Mortalidad Intrahospitalaria. Aunque la tasa de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados por IC en el mundo occidental

probablemente esté bajando (134,136,140,158), sigue siendo alta. Esto es así particularmente en los estudios europeos que muestran unas tasas de mortalidad hospitalaria superior a los estudios norteamericanos. Este dato, probablemente, se deba a una población de pacientes ingresados distinta (158). La mortalidad intrahospitalaria que encontramos en nuestro estudio (8,3%), es similar a la de 8% encontrada en el estudio que analizó los ingresos por IC realizados en EEUU durante los años 1985 a 1995. Es, sin embargo, inferior a la señalada por algunos estudios que dan cifras de entre el 20 y el 30%, sobre todo en las series que se centraron en los casos más graves (79,102,146,184). El no incluir en el estudio los pacientes que no llegan a ingresar por fallecer en urgencias y el excluir a los infartos agudos de miocardio que ingresaron con IC pueden contribuir a explicar esta mortalidad relativamente baja.

- Estancia Media. La alta estancia media encontrada ($16 \pm 15,5$ días, con mediana 12 días) es similar a la descrita en otros estudios europeos (136) y superior a otros (10,158) y más alta que la de EE.UU. (180). Como se ha descrito (136) la estancia media se incrementa con la edad, por lo que, al tratarse de una población añosa con comorbilidad frecuente era esperable esta alta estancia media.

- Fibrilación Auricular. La tasa de pacientes con fibrilación auricular, 50%, es más alta que la descrita por otros autores en estudios hospitalarios (23A,24,77) que encuentran entre un 26 y un 37% o más baja (102). Este hecho se podría deber a tres motivos:

- 1) el incluir no sólo fibrilación auricular crónica sino también casos con antecedentes de fibrilación auricular paroxística,
- 2) el que todos los electrocardiogramas fuesen interpretados por un cardiólogo (en los estudios basados en registro de paciente los datos se obtienen por codificación, que, se sabe, infraestima la fibrilación auricular (102))
- 3) la elevada edad media de nuestra población ya que como es sabido la incidencia de fibrilación auricular aumenta con la edad (28A,28B).

- Infarto de Miocardio y Accidente Cerebrovascular. La tasa de infarto de miocardio previo (15%), aunque elevada, es más baja que la que algunos autores han descrito para pacientes hospitalizados por IC (24,102). Esta diferencia podría deberse a que únicamente consideramos como antecedentes de infarto los reflejados en la historia clínica, mientras que otros estudios utilizan una combinación de criterios clínicos, electrocardiográficos y de codificación. La tasa de accidente cerebrovascular previo (12%) es intermedia entre la de algunos estudios previos (102) y otros que también incluyeron los accidentes isquémicos transitorios (24).

- Factores de Riesgo Cardiovascular. El porcentaje de hipertensión arterial (43%) es similar al de algunos estudios (23A,70), aunque claramente inferior al de otros (24) que dan cifras de hasta el 60%, el hecho de que el diagnóstico de hipertensión se haga de forma retrospectiva sobre la base de lo señalado en la historia clínica podría haber infraestimado la prevalencia de hipertensión en nuestra población. Esto último también podría suceder con la prevalencia que encontramos de hiperlipemia (11%). El porcentaje de diabetes (30%) es similar al de otros estudios hospitalarios (24) y superior a otros (23A,102). La baja prevalencia de tabaquismo (16%) se explicaría por la elevada edad media, el elevado número de mujeres y por haber considerado como con tabaquismo únicamente a los fumadores activos.

- Comorbilidad. La comorbilidad tan frecuente que presentaron los pacientes también coincide con lo hallado en otros estudios (24,102,180). Destaca el importante número de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (30%). No obstante, debe recordarse que los estudios epidemiológicos sugieren una fuerte asociación entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiopatía isquémica, la causa principal de IC (240). Esta asociación podría estar mediada, al menos en parte, por el tabaco.

3) Ecocardiograma

- Realización de Ecocardiograma. Aunque a casi todos los pacientes se les realizó electrocardiograma y radiografía de tórax sólo en un 66% de los pacientes teníamos disponible un ecocardiograma. Este fue realizado bien durante el ingreso (lo más frecuente), bien previamente (recogimos los datos de ecocardiogramas realizados en el último año previo al ingreso). Aunque el ecocardiograma se debería realizar a todos los pacientes con IC (18), en un estudio similar realizado en EEUU (27) no se disponía de datos de función ventricular en un 27%. El que en el 34% de los casos de nuestro estudio no se realice ecocardiograma posiblemente se deba a varios factores:

- 1) Por limitaciones para la realización de ecocardiogramas. Dada la gran disponibilidad para la realización de esta prueba que ya existía en nuestro centro en el año 1996 debemos suponer que estos casos fueron muy escasos.
- 2) La muerte de los pacientes antes de la realización del ecocardiograma. En nuestros datos esta causa fue poco importante ya que el porcentaje de ecocardiogramas realizados en los pacientes sin muerte intrahospitalaria fue similar, 68%.
- 3) Una posible falta de sensibilidad de los médicos responsables para solicitar esta prueba.
- 4) La avanzada edad y frecuente comorbilidad de nuestra población que podrían inducir al médico a no realizar un mayor gasto sanitario. Los pacientes a los que no se realizó ecocardiograma eran más viejos (79,4 vs 72,4 años) y tenían una mayor frecuencia de demencia (8,5 vs 4,1%).
- 5) El bajo porcentaje de ingresos en cardiología (20%), ya que a los pacientes ingresados en cardiología se les realizan ecocardiogramas con más frecuencia (241), en nuestro estudio 5,2 veces más que al resto (controlando por otros factores confusores).

- Valvulopatías. El importante número de valvulopatías de grado moderado o severo detectado (insuficiencia mitral 25%, aórtica 6%, tricuspídea 19%, estenosis aórtica 9%, mitral 9%) nos alerta sobre el hecho de que en los pacientes ingresados por IC el porcentaje de valvulopatías, en su mayoría de origen degenerativo o reumático, es, todavía, muy importante. En un estudio de prevalencia y etiología de IC realizado en nuestro país las valvulopatías eran responsables de un 22,1% de los casos de IC y un estudio hospitalario francés (23A) encontró valvulopatías en el 20% de los pacientes ingresados por IC. Esta alta prevalencia de valvulopatías aumenta, si cabe, la necesidad de realizar un ecocardiograma a todo paciente con IC.

- Disfunción Ventricular Sistólica. En los pacientes en los que se realizó ecocardiograma el 46% tuvieron fracción de eyección normal, cifra comparable a la obtenida por otros autores. Sin embargo, en los estudios los datos son dispares con datos de entre un 13 y un 75% (22), aunque cifras entre el 30 y el 50% probablemente se correspondan con la realidad (23-26). En el sub-estudio de Framingham realizado por Vasan (26), aproximadamente la mitad de los pacientes con IC tenían fracción de eyección normal. En el estudio de Minnesota (25) el 43% tenía una fracción de eyección conservada. Por otra parte, en los pacientes ancianos aumenta el porcentaje de casos de IC con función sistólica conservada (23A,27-30), llegando incluso al 50% en los mayores de 60 - 65 años (29,30), algo que también parece suceder en mujeres (23A,26,27,29).

Existen pocos estudios que comparen pacientes ingresados por IC según tengan o no disfunción sistólica y que incluyan un número de pacientes suficientemente grande como para detectar diferencias en el perfil clínico de los dos grupos. En el V-HeFT (227) los pacientes con función ventricular sistólica normal también tuvieron menos cardiopatía isquémica y además tenían más frecuentemente hipertensión y una tendencia a una mayor edad. El hecho de que en el estudio sólo participaran varones y que el número de pacientes sin disfunción ventricular sistólica fuera muy escaso (83 pacientes) limitó de forma importante sus resultados.

En nuestra población, la fracción de eyección normal fue más frecuente en ancianos y mujeres y menos frecuente en pacientes con enfermedad coronaria / infarto de miocardio. Esto coincide con los estudios de pacientes ingresados por IC como el de McGrae (24,27) y el de Aronow (29) o estudios de pacientes en la comunidad como el Framingham (26). Algunos de estos estudios también encontraron, como en nuestro caso una asociación entre disfunción ventricular y alcoholismo (26,27) o bloqueo completo de rama izquierda (24).

La mayor frecuencia de fibrilación auricular en los pacientes con función ventricular normal probablemente se deba a la asociación de esta última con valvulopatías.

Aunque los inhibidores de conversión de angiotensina II se utilizaron más en los pacientes con disfunción sistólica, la tasa de utilización de inhibidores de conversión de angiotensina II en los pacientes con disfunción ventricular (69%) la podemos considerar baja si nos atenemos a las recomendaciones ya vigentes en el momento de hacer este estudio. No obstante, también fue baja (65%) en un estudio similar (27). También encontramos un menor uso de antiagregantes y nitratos en los pacientes con fracción de eyección normal, en relación con la ya mencionada asociación de la disfunción ventricular con la cardiopatía isquémica. No se encontraron diferencias en el uso de la digoxina.

4) Diferencias según el sexo

- Edad y Factores de Riesgo. Las mujeres eran más añosas que los hombres (77,3 vs 71,4 años), en probable relación con la incidencia de cardiopatía isquémica, que es más tardía en las mujeres (84,98).

Es también conocido que las mujeres con cardiopatía isquémica y también en la IC padecen más frecuentemente de hipertensión y son menos fumadoras que los varones, todo ello concordante con nuestros datos. En cuanto

a la diabetes los datos son más dispares, pese a que en nuestro estudio las mujeres tuvieron diabetes con menos frecuencia que los varones. Esto no sucede en otros estudios (187).

- Antecedentes Cardiovasculares. El que las mujeres tuviesen menos infartos de miocardio previos (10 vs 22%) probablemente también se deba a una incidencia de cardiopatía isquémica más tardía. La menor frecuencia de disfunción ventricular en mujeres (46 vs 71%) también la encuentran otros autores (26,27).

- Comorbilidad. Las mujeres ingresadas por IC también tuvieron menos enfermedad pulmonar obstructiva crónica (23 vs 41%) (en probable relación con un menor tabaquismo) y una menor tasa de alcoholismo. Las diferencias tan importantes en cuanto a hábitos tóxicos probablemente se deban a razones socio culturales particularmente importantes si tenemos en cuenta que se trata de una población añosa.

5) Variables predictoras de Mortalidad Intrahospitalaria

- Edad. La relación de la edad con la mortalidad intrahospitalaria coincide con el peor pronóstico del paciente añoso que han demostrado la práctica totalidad de los estudios desde el Framingham (8,142). Sin embargo, al controlar por otras variables, no encontramos una relación entre edad y mortalidad intrahospitalaria, por lo que, en este grupo de población, con una media de edad alta, el valor pronóstico de la edad probablemente dependa de otras variables.

- Disfunción Ventricular y Estenosis Valvulares. El aumento de la mortalidad achacable a la disfunción ventricular es concordante con algunos estudios previos (26,227) aunque otros autores no han encontrado una significación pronóstica de la disfunción ventricular (24,25).

El mal pronóstico observado en los pacientes con estenosis valvulares es también conocido, sobre todo cuando se asocian a síntomas y signos de IC (218,219).

- Ingreso en Cardiología. Aunque encontramos un mejor pronóstico de los pacientes ingresados en el área cardiológica, incluso controlando por otras variables cómo la edad, no queda claro si este mejor pronóstico se debe a variables no registradas, a un mejor diagnóstico y tratamiento o a una suma de ambos.

- Accidente Cerebrovascular. Por último también encontramos una mayor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, controlando por otras comorbilidades, que traduce un valor pronóstico negativo independiente de los ictus en los pacientes ingresados por IC.

6) Tratamiento al Alta

Los diuréticos siguen siendo, con diferencia el fármaco más usado en los pacientes dados de alta con el diagnóstico de IC (los recibieron 6 de cada 7 pacientes). Les siguen los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II, los nitratos y la digoxina que reciben 1 de cada 2 pacientes y los anticoagulantes y antiagregantes, en casi 1 de cada 3 pacientes. Otros fármacos cómo antagonistas del calcio, otros vasodilatadores, betabloqueantes y antiarrítmicos tuvieron un uso más marginal. La baja tasa de utilización de betabloqueantes se debe a que en el año 1996, aunque ya existía algún indicio del posible efecto beneficioso de estos compuestos (234), todavía no se habían publicado los grandes estudios multicéntricos que demostraron un aumento de la supervivencia (233,236,237), por otra parte los betabloqueantes tienden a darse en situaciones de estabilidad que, en algunos casos, sólo se consiguen unos días después del alta hospitalaria.

- inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II. El uso de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II, menor de lo deseable sobre todo en pacientes con disfunción ventricular, ya se ha comentado. Existen pocos pacientes que no toleran estos fármacos o tienen

contraindicaciones que impiden su uso, por lo que esto no justificaría, o sólo lo haría parcialmente, esta baja utilización.

La insuficiencia renal y estenosis aórtica se asociaron a un menor uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II entre los pacientes con IC y disfunción ventricular (algo esperable ya que ambas son contraindicaciones clásicas para el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II). También era esperable que la tasa de utilización de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II aumentara con el grado de disfunción ventricular.

Sólo se usaron dos inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II, el captopril fue el más usado, seguido del Enalapril. Esto probablemente se deba a que estos eran los dos únicos inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II existían en la farmacia de nuestro centro en el año 1996.

La mayor frecuencia de prescripción de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II en el área cardiológica no queda claro si se debe a alguna variable no registrada o a una actitud terapéutica distinta. Por otra parte, el hecho de que estos pacientes recibieran dosis diarias medias más altas que los ingresos en otras áreas permite sospechar la existencia de pautas de utilización distintas. Sin embargo el servicio de ingreso no se asoció de forma independiente con el uso de inhibidores de conversión de angiotensina II entre los pacientes con disfunción ventricular.

7) Prevalencia

La principal limitación a la hora de valorar la prevalencia de ingresos por IC es la existencia de pacientes del área asistencial de nuestro Hospital que ingresan en otros centros y vice-versa. Sin embargo ambas proporciones son pequeñas ya que sólo 8% de los ingresos en nuestro centro no proviene del Área 1 y apenas 5-10 % de los pacientes del Área 1 ingresan en otros centros.

Por lo tanto, estos pacientes no deberían de alterar de forma sustancial nuestros resultados

Las cifras de prevalencias halladas son similares a las de otros estudios hospitalarios europeos (102,136). Aunque el aumento de prevalencia con la edad está claramente descrito (30,82,101,102,218), este aumento es particularmente importante en nuestro estudio. Este hecho es más evidente más si nos tenemos en cuenta únicamente el número de ingresos en vez del número de pacientes. En nuestra opinión, esto está en clara relación con el aumento de reingresos el aumento de reingresos en los pacientes más añosos.

8) Media de ingresos diarios por meses

Aunque muchos estudios se han dedicado a estudiar la variación de la cardiopatía isquémica / infarto agudo de miocardio, hasta donde sabemos sólo existe un estudio que haya hecho algo similar en IC (176). Nuestros datos son coincidentes con este estudio ya que muestran un incremento del número de ingresos por IC en los meses de invierno, con un pico en enero, y un claro decremento en verano, con un valle en agosto. Aunque en los meses de Agosto y en menor medida Julio y Septiembre la población de nuestro área hospitalaria disminuye por las vacaciones estivales, esta disminución debe ser ligera en este grupo de población mayoritariamente anciana, con menos movilidad geográfica. Por ello pensamos que presumiblemente no afecte de forma importante la tasa de ingresos anteriormente mencionada. En consecuencia, lo más probable es que estas oscilaciones estacionales se deban a un conjunto de causas entre las que se encuentran las climatológicas (el frío puede empeorar la situación hemodinamica de estos pacientes) y la propensión a padecer infecciones respiratorias en invierno, lo que puede desencadenar el síndrome de IC.

9) Seguimiento

9.1) Supervivencia y Reingresos durante el seguimiento

La supervivencia media de 2,8 años tras el primer ingreso por IC del año 1996 es concordante con el mal pronóstico de la IC. La supervivencia media similar a la de estudios poblacionales como el Framingham (98,132) o el de Rochester (25,88) y algo menor que la de estudios hospitalarios que incluyeron sólo pacientes de alto riesgo por tener IC refractaria (185) o analizar sólo pacientes ancianos (180).

La media de 3 reingresos por cualquier motivo, (incluyendo reingresos en el Servicio de Urgencias), durante el periodo estudiado (seguimiento medio 15 meses) deja clara la importante repercusión que tienen estos pacientes en el sistema sanitario. Esta media de reingresos es similar a la dos estudios previos, uno de los cuales también consideró como reingresos las estancias en urgencias (24), el segundo se centró en casos de IC avanzada (89).

El hecho de que el 10% de los pacientes presente 8 o más reingresos durante un periodo de seguimiento medio de 1 año y 3 meses nos muestra hasta que punto es frecuente el regreso al hospital de los pacientes y el gasto sanitario que esta situación conlleva.

9.2) Variables predictoras de mortalidad durante el seguimiento.

De las variables que se asociaron, de forma independiente, a una mayor mortalidad durante el seguimiento cabe destacar:

- La edad, con un incremento en la "velocidad de muerte" de 2-3% por año. Este valor pronóstico negativo de la edad es concordante con la casi totalidad de estudios previos (8,82,101,102,142,187).
- Dos variables clínicas: el accidente cerebrovascular previo y la insuficiencia renal crónica. Cada una de ellas duplicando el riesgo de mortalidad. Este hallazgo es particularmente importante si recordamos la prevalencia de accidente cerebrovascular previo (12%) y de insuficiencia renal crónica (14%) en la población estudiada. Además el peor pronóstico de los pacientes con IC y accidentecerebrovascular previo no se había descrito previamente.

- Dos parámetros ecocardiográficos: la disfunción ventricular y la estenosis aórtica. Se acepta que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo también es uno de los parámetros principales (o el principal) de los predictores pronósticos de supervivencia en la . En el V-HeFT(227) o el sub-estudio del Framingham realizado por Vasan (26), aunque en el estudio de Minesota (25) y en un estudio realizado en Chicago (24) la supervivencia de las cohortes con y sin disfunción ventricular no presentó diferencias significativas. En nuestra población el 54% de los pacientes presentó disfunción ventricular y en 63% de estos casos la disfunción ventricular era severa. En los pacientes con estenosis aórtica significativa la supervivencia estimada tras desarrollar IC (si no se someten a tratamiento quirúrgico) es tan sólo de 1 ó 2 años (218). El 9% de los pacientes de nuestro estudio presentó estenosis aórtica moderada o severa, lo que nos da una idea de lo frecuente que es esta patología en los pacientes ingresados con IC. Además uno de los datos novedosos de nuestro estudio es el valor pronóstico negativo de la estenosis aórtica ligera, presentando los pacientes con estenosis aórtica ligera una supervivencia claramente inferior a aquellos sin estenosis aórtica

En los pacientes a los que no se les realizó ecocardiograma también encontramos un peor pronóstico. La mayor mortalidad encontrada en los pacientes a los que no se realizó ecocardiograma probablemente se deba a que estos pacientes presentan un perfil de mal pronóstico si los comparamos con los pacientes a los que sí se les realizó esta prueba. Así los pacientes sin estudio ecocardiográfico tenían: más edad (79,4 vs 72,4 años) y una mayor frecuencia de demencia (8,5 vs 4,1%) y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (37 vs 27%)

Incluyendo también a los pacientes a los que no se realizó ecocardiograma en el análisis el sexo masculino y el aumento de presión venosa

yugular también parecen tener un valor pronóstico negativo, algo que no sucede si disponemos de los datos ecocardiográficos. Es posible que este valor predictivo negativo del sexo masculino, también encontrado en estudios que no midieron función ventricular, como el Framingham (142), el de Adams y cols (101) o el NHANES (146) pueda deberse al hecho de que las mujeres suelen tener fracciones de eyección superiores a los varones con similar sintomatología. En el estudio de Adams y cols, si nos ceñimos a la IC de origen isquémico, no se observa valor pronóstico del sexo (101) lo que sugiere que el sexo no tenga un impacto independiente en la supervivencia y que las diferencias se deban a factores de confusión, como la disfunción ventricular y la etiología.

7) CONCLUSIONES

1) Nuestra población hospitalaria no seleccionada de pacientes ingresados por IC presenta una edad media alta (74,8 años), mayoría de mujeres (58%), frecuente patología concomitante múltiple, estancia media prolongada (16 días) reingresos frecuentes y mortalidad intrahospitalaria elevada (8,3%).

2) El 23% de los pacientes fue diagnosticado de IC sin presentar datos de IC en el momento del ingreso.

3) En nuestra población la prevalencia de ingresos por IC fue de 2,1 por cada 1000 habitantes y aumentó exponencialmente con la edad siendo muy elevada en pacientes mayores de 80 años (34 ingresos al año por cada 1000 habitantes).

4) Encontramos variaciones estacionales claras en las hospitalizaciones por IC. Las hospitalizaciones fueron más frecuentes en invierno y variaron entre el 25% por encima de la media en enero a el 33% por debajo de la media en Agosto.

5) Las mujeres ingresadas por IC son más ancianas que los hombres (77,3 vs 71,4 años) y tienen con menos frecuencia enfermedad coronaria y disfunción de ventrículo izquierdo. También presentan menos comorbilidad en lo que respecta a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo y alcoholismo. Sin embargo las mujeres padecen con más frecuencia hipertensión, diabetes y obesidad.

6) El riesgo de tener disfunción sistólica se incrementa con la presencia de infarto de miocardio previo, el bloqueo completo de rama izquierda, el tabaquismo y el sexo masculino. Por el contrario la edad, la cirugía valvular previa y la presencia de fibrilación auricular se asociaron con menos disfunción ventricular.

7) La mortalidad intrahospitalaria aumenta en los pacientes con disfunción ventricular (codificada de no = 0 a severa = 3; OR ajustado para cada incremento de grado de disfunción 1,6), estenosis valvular (con codificación similar a la anterior; OR ajustado para cada incremento de grado de estenosis 1,6 para la estenosis mitral y 1,8 para la estenosis aórtica) y en aquellos que presentan un accidente cerebrovascular previo (OR ajustado 3,1). Por ello el ecocardiograma transtorácico es la mejor técnica diagnóstica para estratificar el riesgo de los pacientes con IC.

8) En nuestro centro el ingreso en cardiología parece ser un factor protector de mortalidad intrahospitalaria para los pacientes con IC comparado con el ingreso en otros servicios (OR ajustado 0,4).

9) El uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II en nuestro centro es bajo (53%) y las dosis empleadas son también inferiores a las recomendadas por los estudios de supervivencia. No obstante, su utilización y dosificación son más altos en Cardiología que en el resto de los Servicios. La tasa de prescripción de estos fármacos en pacientes ingresados con IC y disfunción ventricular disminuye con la presencia de insuficiencia renal y de estenosis aórtica y aumenta con grados más severos de disfunción ventricular.

10) La supervivencia fue baja, a los seis meses del 82,1%, al año del 74,4%, a los dos años del 61,9%, a los tres años del 47,7% y a los 4 años del 39,3%. La tasa de reingresos con un seguimiento medio de 15 meses fue alta (3 reingresos).

11) Las variables que se asociaron, de forma independiente, a una mayor mortalidad durante el seguimiento fueron las siguientes: la edad, con un incremento en la "velocidad de muerte" de 2-3% por año, el accidente cerebrovascular previo y la insuficiencia renal crónica (cada una de ellas duplica el riesgo de mortalidad), la disfunción ventricular y la estenosis aórtica, con OR de 1,1 y 1,3 respectivamente para cada incremento de grado de disfunción o estenosis (codificadas de no=0 a severa=3).

8) BIBLIOGRAFÍA

1) Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet.1997;349:1498-1504.

2) Antonanzas Villar F; Anton Botella F; Juarez Castello CA; Echevarria Echarri L. Costes de la insuficiencia cardiaca cronica en Espana. An Med Interna. 1997; 14: 9-14

3) Dargie HJ; McMurray JJ; McDonagh TA. Heart failure-implications of the true size of the problem. J Intern Med. 1996; 239: 309-15

4) Yamani M, Massie BM. Congestive Heart Failure: Insights from epidemiology, implications for treatment. Mayo Clin Proc 1993;68:1214-1218.

5) Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K et al. Estimating clinical morbidity due to ischaemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. Am J Public Health 1994;84:20-28

6) Kelly DT. Our future society: a global challenge. Circulation 1997;95:2459-2464.

7) Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Poole-Wilson PA, GC Sutton. New perspectives on heart failure due to myocardial ischaemia. Eur Heart J 1999;20:256-262.

8) Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, , Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22:6A-13A.

9) Murdoch DR, McMurray J. Epidemiological perspectives on heart failure: common, costly, disabling, deadly. En: Sharpe, N. Heart Failure Mangement.2000. Martin Dunitz.

10) Ryden Bergsten T; Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. J Intern Med. 1999; 246: 275-84.

11) Sharpe, N. Heart Failure Mangement.2000. Martin Dunitz.

12) Katz AM. Heart Failure. Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2000.

13) Lewis, T. Diseases of the heart. New-York, McMillan; 1933.

- 14) Harrison, TR. Failure of the circulation. Baltimore, 1939.
- 15) Wood P. Diseases of the heart and circulation. Eyre-Spottis Woode, 1950.
- 16) Braunwald, E.: The Pathogenesis of heart failure: Then and now. *Medicine*.1991.70:68-73.
- 17) Packer, M: Survival in patients with chronic heart failure and its potential modification by drug therapy. En: Cohn, J. N. (ed.): *Drug Treatment of Heart Failure*, 2nd ed. Secaucus N J, ATC International, 1988, p. 273.
- 18) Task Force on heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-751.
- 19) Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999;83: 1A-38A.
- 20) Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. En: Braunwald E, ed. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Braunwald, Philadelphia, Saunders , 1997; 394-420.
- 21) Gaasch, W. H.: Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA* 1994. 271:1276-80.
- 22) Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1635-41.
- 23) Chatterjee. Physical Examination in Heart Failure. In: Hosenpud JB and Greenberg BH.: *Congestive Heart Failure. Second Edition*.2000. Lippincott Williams &Wilkins.
- 23A) Cohen-Solal, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania. A national survey of heart failure in French hospitals. *Eur Heart J* 2000;21:763-769.
- 24) McDermott MM, Feinglass J, Lee PI, Mehta S, Schmitt B, Lefevre F, Gheorghide M. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;134:728-36.

25) Senni M, Tribouloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community, trends and incidence and survival in a 10 year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29-34.

26) 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. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.

27) McDermott MM, Feinglass J Sy J, Gheorghiade M. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med.*1995;99:629-635.

28) Sharpe, N. Management principles: much more to be gained. En: Sharpe, N. *Heart Failure Mangement.*2000. Martin Dunitz.

28A) Ribera Casado JM. Consecuencias del envejecimiento sobre el corazón y los vasos. *Rev Lat Cardiol* 1998;19:4-14.

28B) Ribera-Casado JM. Ageing and the cardiovascular system.*Z Gerontol Geriat* 1999.32:412-419.

29) Aronow WS; Ahn C, Kronzon I. Normal left ventricular ejection fraction in older persons with congestive heart failure. *Chest.* 1998; 113: 867-9.

30) Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45: 968-74.

31) Vasan RS, Larson MG, Levy D. Congestive Heart Failure in Subjects with normal left ventricular sistolic function: clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Arch Intern Med* 1996;26:1565-74.

32) Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;26:1565-73.

33) Mosterd A. Heart failure in the population at large; news from the real world. *Eur Heart J* 1999;20:398-399.

34) Caruana L, Petrie MC, Davie AP, Mc Murray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer

from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215-8.

35) Hope JA. *Treatise on the Diseases of de Heart and Great Vessels*. London: Williams-Kidd, 1832.

36) Mackenzie J. *Disease of the Heart* (3rd ed.). London: Oxford University Press, 1913.

37) Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: national hospital discharge survey 1985-1995. *Am Heart J* 1999;137:352-60

38) Ingram C W, Satler L F and Rackley C E: Progressive heart failure secondary to a high output state. *Chest*. 1987;92: 1117-1121.

39) Anderson C B, Codd J R, Graff R A et al.: Cardiac failure and upper extremity arteriovenous dialysis fistulas. *Arch Intern Med* 1986 136:292-295.

40) Fee H J, Levisman J, Doud R B, and Golding A L: High output congestive failure from femoral arteriovenous shunts for vascular access. *Ann Surg*. 1976.183:321-324.

41) Gong B, Baken L A, Julian T M, and Kubo S H: High-output heart failure due to hepatic arteriovenous fistula during pregnancy: A case report. *Obstet. Gynecol.*1988.72:440-443.

42) Akbarian M, Yankopoulos N A, and Abelmann W H: Hemodynamic studies in beriberi heart disease. *Am J Med* 1966;41:197-204.

42A) Fowler N O: *Diagnosis of Heart Disease. Hyperdynamic States*. New York, Springer-Verlag, 1991, pp. 389–399.

43) McBride W, Jackman J D Jr., Gammon R S, and Willerson J T: High-output cardiac failure in patients with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1988;319:1651-1657.

44) Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.

45) Carson P: Alcoholic cardiac beriberi. *Br Med J* 1982,284:1817-21.

45A) Lenfant C. Report of the Task Force on Research in Heart Failure. *Circulation* 1994;90:1118-23.

46) Katz AM. Heart failure in the year 2001: a prophesy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 126C-131C.

47) Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340: 88-92.

48) Guyton, A. C.: *Textbook of Medical Physiology*. 7th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1986.

49) Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure: Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med* 1985; 78: 455-460.

50) Francis, GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohormonal axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med*.1984;101:370-377.

51) 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: 1.535-1.541.

52) Cowie MR. BNP: soon to become a routine measure in the care of patients with heart failure? *Heart* 2000;83:617-8.

53) Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients: plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest* 1986; 78: 1.362-1.374.

53A) Kubo S H, Rector T, Bank A, and Heifetz S: Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*.1991;84:1589-1596.

54) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-211.

55) Colucci W S, Ribeiro J P, Rocco M B, et al.: Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure: Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation*.1989;80:314-318.

56) Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, et al. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol* 1992; 69: 523-531.

57) Francis G S, Cohn J N, Johnson G, et al.: Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*.1993;87.

58) Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern med* 1984; 101: 307-376.

59) Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin al-dosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1.849-1.865.

60) Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, et al. Incre-ased plasma arginine vasopressin in patients with con-gestive heart failure. *JACC* 1983; 1: 1.385-1.390.

61) Greenberg TT, Richmond WH, Stocking RA, et al. Impaired atrial receptor responses in dog heart failure due to tricuspid insufficiency and pulmonary artery stenosis. *Circ Res* 1973; 32: 424-429.

62) Lakatta EG, Gerstenblith G, Weisfeldt ML. The aging heart: structure, function and disease. En: Braunwald E, ed. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 1687-1703.

63) Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Molecular basis of cardiac performance: plasticity of the myocardium generated through protein isoform switches. *J Clin Invest* 1989; 84: 1.693-1.700.

64) Katz AM. Is the failing heart an energy-starved organ? *J Cardiac Failure* 1996.2:267-272.

65) LaKatta EG. Starling's law of the heart is explained by a intimate interaction of muscle length and myofila-ment calcium activation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1.157-1.161.

66) Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. En: Braunwald E, ed. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 360-393.

66A) Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart. Little Brown, Boston.1976.

67) Schlant RC, Sonnenblick EH. Pathophysiology of heart failure. En: Hurst JW, ed. The Heart. New York: Mc-Graw- Hill, 1990; 387-418.

67A) Katz AM. The cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. N Engl J Med.1990;322:100-110.

67B) Katz AM. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. Ann Intern Med.1994;121:363-371.

68) Mann D L and Young J B: Basic mechanisms in congestive heart failure: Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Chest. 1994; 105: 897-902.

69) Finkel M S, Oddis C V, Jacob T D et al.: Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 1992: 257:387.

69A) Narula J, Haider N, Virmani R et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure.. N Engl J Med 1997;336:1131-1141.

70) Pittman J G, and Cohen P: The pathogenesis of cardiac cachexia. N. Engl J Med. 1964;27:403-410.

71) Freeman LM, Roubenoff R. The nutrition implications of cachexia. Nutrition Rev.1994;52:340-347.

71A) Marantz P R, Tobin J N, Wassertheil-Smoller S, et al.: The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. Circulation.1988;77:607-611.

72) Carr J G, Stevenson L W, Walden J A, Heber D.: Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1989;63:709-716.

73) Mancini D M, Walter G, Reichek N, et al.: Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*.1992;85:1364-1372.

73C) Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferliuz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure: Traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2.013-2.016.

74) Castro A, Crespo MG, Muñiz J. Definición de insuficiencia cardíaca. *Epidemiología*. En: Ferreira I, Proyecto MEDICI en insuficiencia cardíaca, eds. *Insuficiencia cardíaca. Visión actual*. Madrid: Grupo Aula Médica SA, 1995; 1-15.

75) Castro A, Plaza L, Muñiz J, Juane R, Casannovas JA. Insuficiencia cardíaca: etiología, epidemiología, factores de riesgo predisponentes y modificables factores desencadenantes. *Acción multifactorial*. En: De Teresa E, ed. *Controversias y perspectivas de la insuficiencia cardíaca*. Málaga: Ed Jarpyo, 1994; 7-22.

76) Gottdiener JS; Arnold AM; Aurigemma GP; Polak JF; Tracy RP; Kitzman DW; Gardin JM; Rutledge JE; Boineau RC Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1628-37

76A) López-Sendón J, Muñoz R, Palomo J, García JA, Delcán JL. Etiología de la insuficiencia cardíaca. Factores etiológicos y factores de riesgo. Factores agravantes y precipitantes. En: Ferreiras I, Proyecto MEDICI en insuficiencia cardíaca, eds. *Insuficiencia cardíaca. Visión actual*. Madrid: Grupo Aula Médica SA, 1995; 17-30.

77) Cowie MR, Wood DA, Coats, et al. Incidence and aetiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1999;20:421-428.

78) Eriksson H, Svärdsudd K, Larsson B, Ohlsson LO, Tibblin G, Weilin L et al. Risk factors for heart failure in the general population: The study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; 10: 647-656.

79) Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990;120:1538-40.

80) 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.

81) Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Eur Heart J* 1994, 72:S3-9.

82A) Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69: 1.458-1.466.

82) Ghalli JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986: evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990;150: 769-773.

83) Andersson B, Lavik E, Waagstein F. The occurrence of dilated cardiomyopathy in Western Sweden. XIIth Congress of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1990; Supl. 282: 1472.

84) Kannel, W B: Epidemiologic aspects of heart failure. In Weber, K. T. (ed.): *Heart Failure: Current Concepts and Management*. Cardiology Clinics Series 7/1. Philadelphia, W. B. Saunders Co, 1989.

85) Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991;121:1852-53.

86) Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225.

86A) Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. *N Engl J Med* 1972; 287: 781-787.

87) Fox KF, Cowie MR, Wood DA et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228-236.

88) Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1143-1150.

88A) Senni M, Tribouloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of the incidence in Olmstead County, Minnesota in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-2289.

89) Zannad F; Braincon S; Juilliere Y; Mertes PM; Villemot JP; Alla F; Virion JM. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 734-42

90) Massie, BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: Rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133:703-712.

91) Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyörälä K. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J* 1992; 13: 588-593

92) Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary heart disease. *Circulation* 1998; 97: 282-289.

93) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.

94) Braunwald E, Mock M B, and Watson J (eds.): *Congestive Heart Failure. Current Research and Clinical Applications.* Orlando, Grune and Stratton, 1982.

95) Cheng TO. Cardiac failure in coronary heart disease. *Am Heart J* 1990; 120: 396-411.

96) Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease. En: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia, WB Saunders Co., 1997: 1.289-1.365.

96A) Gilon D; Leitersdorf I; Gotsman MS; Zahger D; Sapoznikov D; Weiss AT. Reduction of congestive heart failure symptoms by very early fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: a long-term follow-up. *Am Heart J.* 2000; 139: 1096-100

96B) González Santos JM, Muñoz Aguilera R. Importancia de la isquemia en la insuficiencia cardíaca crónica. Papel de la revascularización miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45:193-211.

97) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.

98) Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121:951-57.

99) Chen YT; Vaccarino V; Williams CS; Butler J; Berkman LF; Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am-J-Med.* 1999; 106: 605-12

100) Aronow WS; Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest.* 1999; 115: 867-8

101) Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;28:1781-1788.

102) Khand AU, Gemmell I, Rankin AC, Cleland JGF. Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *Eur Heart J* 2001;22:153-164.

103) Parameshwar J, Shackell MM, Richardson A, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Prevalence of heart failure in three general practices in north west London. *Br J Gen Pract* 1992; 42:287-289.

104) The Consensus trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *New Engl J Med* 1987; 316: 1.429-1.435.

105) Dunlap SH; Sueta CA; Tomasko L; Adams KF Jr. Association of body mass, gender and race with heart failure primarily due to hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 1; 34(5): 1602-8

106) Geltman, E M: Mild heart failure: Diagnosis and treatment. *Am. Heart J.*1989;118:1277.

107) Poole-Wilson P A, Buller N P: Causes of symptoms in chronic congestive heart failure and implications for treatment. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:31A,.

108) Harris P, and Heath D: Pulmonary edema. En: *The Human Pulmonary Circulation*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1986, pp. 373–383.

109) Manning H L, and Schwartzstein, R M: Mechanisms of Disease: Pathophysiology of Dyspnea. *N Engl J Med* 1995. 333:1547-52.

110) Petermann W, Barth J, and Entzian P: Heart failure and airway obstruction. *Int J Cardiol* 1987.17:207-212.

111) Szidon J P, Pietra G G, and Fishman A P: The alveolar-capillary membrane and pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* 1972.286:1200-07.

112) Wasserman D: Dyspnea on exertion: Is it the heart or the lungs? *JAMA* 1982.248:2042-48.

113) Harlan WR, Obermann A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977;86:133-8.

113A) Braunwald E, Grossman W. Clinical aspects of heart failure. En: Braunwald E. ed. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders, 1997, 445-470.

114) Rees P J, and Clark T J H: Paroxysmal nocturnal dyspnoea and periodic respiration. *Lancet.* 1979,2:1315-20.

115) Butman S M, Ewy G A, Standen J R, et al.: Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: Importance of rest or inducible jugular venous distension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22:968.

116) Earnest D L, and Hurst J W: Exophthalmos, stare and increase in intraocular pressure and systolic propulsion of the eyeballs due to congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1970.26:351-355.

117) Strober W, Cohen L S, Waldmann T A, Braunwald, E: Tricuspid regurgitation: A newly recognized cause of protein-losing enteropathy, lymphocytopenia and immunologic deficiency. *Am J Med* 44:842, 1968.

117A) Stevenson L W, and Perloff J K: The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*.1989;261:884-892.

117B) Chakko S, Woska D, Martinez H, et al.: Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: Conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353-358.

118) Chakko S, Woska D, Martinez H, et al.: Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: Conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991.90:353-361.

119) Wolke A M, Brooks K M, and Schaffner F: The liver in congestive heart failure. *Primary Cardiol*.1982. 8:130-137.

120) Johnson RA, Fifer MA. Heart Failure. En: Eagle KA, Haber E, De Santics RW, Austen WG eds. *The practice of cardiology*. Boston: Little Brown, 1989; 61- 130.

121) Yock P, Popp RC. Non invasive estimation of right ven-tricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657.

122) Eagle. *La práctica de la cardiología*, (2. a ed.). Madrid: Panamericana, 1992; 61.

123) Pyörälä K, Poole Wilson PA. Epidemiology of heart failure: A major and underestimated health problem Symposium the XIIth Congress of European Society of Cardiology. Stokholtn-Sweden. European Society of Cardiology. European Recording Services (F 9-6).

124) Guyatt G H, Sullivan J J, Thompson P J, et al.: The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985.132:919.

125) Lipkin P, Scriven A J, Crake T, and Poole-Wilson P A: Six-minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J* 1986;292:653-655.

126) Rector T S, Kubo S H, and Cohn J N: Patients' self-assessment of their congestive heart failure: Content, reliability and validity of a new measure. The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. In *Heart Failure*, 1987. Vol. 3.

127) Rector T S, Kubo S H, and Cohn J N: Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol*. 1993;71:1106-1110.

128) Chakko S C, Gheorghade, M: Estimating severity of chronic heart failure. *Am Heart J* 1992;124:260-4.

129) Criteria Committee. New York Heart Association Inc. Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis. 6^a ed. Boston, Little Brown and Co. 1964; 114.

130) Goldman L, Hashimoto B, Cook EF et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class. Advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1.227.

131) Centers for Disease Control and Prevention. Trends in ischemic heart disease mortality. United States, 1980-1988. *MMWR* 1992; 41: 548-549, 555-556.

132) Centers for Disease Control and Prevention. Cerebrovascular disease mortality and Medicare hospitalization. United States, 1980-1990. *MMWR* 1992; 41: 477-480.

133) Gillum RF. Trends in acute MI and coronary heart disease death in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1.273-1.277.

134) Reitsma JB, Dalstra JAA, Bonsel GJ et al. Cardiovascular disease in the Netherlands, 1975 to 1995: decline in mortality, but increasing numbers of patients with chronic conditions. *Heart* 1999;82:52-6.

135) Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. *Am Heart J* 1993;26:1042-1047.

136) McMurray J, McDonagh, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14:1158-1162

137) Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Heart failure in a district general hospital. *J R Coll Physicians Lond* 1992;26:139-142.

138) Polanczyk CA; Rohde LE; Dec GW; DiSalvo T Ten year trends in hospital care for congestive heart failure: improved outcomes and increased use of resources. *Arch Intern Med.* 2000;160:325-32.

138A) Doughty R, Yee T, Sharpe N et al. Hospital admissions and deaths due to congestive heart failure in New Zealand, 1988-91. *NZ Med J* 1995;108:473-5.

139) Reitsma JB, Mosterd A, de Craen AJM et al: Increase in hospitalization admission rates for heart failure in the Netherlands, 1980-93. *Heart* 1996;76:388-392.

140) Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas Jr, Del Rey Calero J. Trends in Hospitalization and Mortality for Heart Failure in Spain, 1980-1993. *European Heart Journal.* 1997; 18: 1771–1779.

141) Clinical Practice guidelines. Heart Failure: Evaluation and Care of Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. Rockville, Md: U.S. Dept of Health and Human Services. 1994: 11-23, AHCPR publication No. 940612.

141A) Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *N Engl J Med* 1971; 285: 1.441- 1.447.

142) Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.

143) Williams JF Jr., Bristow MR, Fowler MB, Frances GR, Garson A, Gersh BJ et al. Guidelines for the evaluation and management of heart failure: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1.376-1.398.

144) Gibson TC, White KL, Klainer LM. The prevalence of congestive heart failure in two rural communities. *J Chronic Dis* 1966; 19: 141-152.

145) Garrison GE, McDonough JR, Hames CG, Stulb SC. Prevalence of chronic congestive heart failure in the population of Evans County, Georgia. *Am J Epidemiol* 1966;83:338-344.

146) Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-306.

147) Dinkel R, Büchner K, Holtz J. Chronic heart failure. Socioeconomic relevance in the Federal Republic of Germany. *Munch Med Wschr* 1989; 131: 686-689.

148) Lip G, Sawar S, Ahmed I et al. A survey of heart failure in general practice. *Eur J Gen Pract* 1997;3:85-89

149) Mair FS, Crowley TS, Bundred PE. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:77-79.

150) Royal College of General Practitioners, Office of Population Census and Survey, and Department of Health and Social Security. *Morbidity Statistics from General Practice: Third National Study, 1981-82*. HMSO: London, 1988.

151) Royal College of General Practitioners, Office of Population Census and Survey, and Department of Health and Social Security. *Morbidity Statistics from General Practice: Third National Study, 1991-92*. HMSO: London, 1995.

152) Clarke KW, Gray D, Hampton JR. How common is heart failure? Evidence from PACT (Prescribing Analysis and Cost data in Nottingham). *J Public Health Med* 1995; 17:459-464.

153) Droller H, Pemberton J. Cardiovascular disease in a random sample of elderly people. *Br Heart J* 1953;15:199-204.

154) Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135-141.

155) Landahl S, Svanborg A, Astrand K. Heart volume and the prevalence of certain common cardiovascular disorders at 70 and 75 years of age. *Eur Heart J* 1984;5:326-331.

156) Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990;65:344-59.

156A) Lamberts H, Brouwer HJ, Mohrs J. Reason for encounter – and episode and process oriented standard out-put from the Transition Project. Part 1 &2. Amsterdam: Dept. of General Practice.1993.

157) Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The cardiovascular health study. *Am J Epidemiol* 1993;137:311-7.

157A) Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Jansen ALM. Diseases in general practice. Utrecht, The Netherlands: Bunge,1990.

158) Gillum RF. Heart failure in the United States 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 113: 1.043-1.045.

158A) Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MMC et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. *Eur Heart J* 2001;22:209-217.

159) Iriarte MM, Aierbe P. Concepto y epidemiología. En: Iriarte MM Sagastagoitia JD, eds. *Insuficiencia Cardíaca Crónica*. Editorial MCR, 1989; 3-19.

159A) Ambrosio GB, Riva L, Casiglia E. Prevalence of congestive heart failure in elderly. A survey from a population in Veneto region. *Acta Cardiológica* 1994;49:324-5.

159B) Gallego Catalan JA, Garcia Dominguez S, Anaya Casbas MT, Alvarez Pardo JL, Aznar Gimenez R, Cordoba Garcia R. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en el anciano. *Aten Primaria* 1994;14:624-6.

159C) Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Variación geográfica en las hospitalizaciones y en la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva en España, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 776 – 782.

160) Cosín J. Muerte súbita extrahospitalaria en España. En: Bayés A, Brugada P, Cosín J, Navarro López F, eds. Laboratorios Dr. Esteve S.A. Barcelona, Editorial Doyma S.A. 1991; 13-21.

160A) Wendelboe O, Hansen JF. Prevalence of mild and severe congestive heart failure in the community. Heart Failure '95. International Meeting of the working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. April 1-4 1995. Amsterdam. The Netherlands.

161) Mosterd A; Hoes AW; de Bruyne MC; Deckers JW; Linker DT; Hofman A; Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. Eur Heart J. 1999; 20: 447-55

161A) National Center for Health Statistic. Detailed Diagnoses and Procedures, National Hospital Discharge Survey, 1990: Vital and Health Statistics, Series 13, No. 113. Hyattsville, Md:The Center; 1992, DHHS publication No. 92-1774.

162) Cosín J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca crónica. Rev Esp Cardiol 1991; 44: 473-481.

163) Mckee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. N Engl J Med 1971;26: 1.441-1.446.

164) Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991; 12: 315-21.

165) Goff-DC Jr; Pandey-DK; Chan-FA; Ortiz-C; Nichaman-MZ. Congestive heart failure in the United States: is there more than meets the I(CD code)? The Corpus Christi Heart Project. Arch-Intern-Med. 2000 Jan 24; 160(2): 197-202

166) Milwaukee MA, Breithardt G, Camm AJ, Coumel P et al. Task Force of the working group on arrhythmia of the European Society of Cardiology. CAST and beyond implication of the cardiac arrhythmia suppression trial. Eur Heart J 1990; 11: 194-199.

167) BHAT (Beta-blocker heart attack trial research group). The betablocker heart attack cooperative trial preliminary report. *J Am Assoc* 1981; 246:2.073-78.

168) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nele'infarto miocardico (GISSI). Long-term effects on intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction final report of the GISSI study. *Lancet* 1987;2: 871-874.

169) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected myocardial infarction ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.

170) Hämäläinen H, Luurila OJ, Kallio V et al. Long-term reduction in sudden deaths after a multifactorial intervention programme in patients with myocardial infarction: 10-year result of a controlled investigation. *Eur Heart J* 1989; 10: 55-62.

171) The Cardiac Arrhythmia Suppression trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecanide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.

172) Guilleum RF. Heart failure in the Unites States 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 113: 1.043-1.045.

173) Levit KR, Lazenby HC, Cown CA. National health expenditures, 1990. *Health Care Fin Rev* 1991; 13: 29-54.

174) Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the Unites States, 1973-1986. *Arch Intern Med* 1990; 150: 769-773.

175) Graves EJ. National Hospital Discharge survey: Annual Summary, 1993: Vital and Health Statistics, Series 13. *National Health Survey* 1995; 121: 1-63.

176) Boulay F; Berthier F; Sisteron O; Gendreike Y; Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*. 1999; 100: 280-6

177) Brotons C; Moral I; Ribera A; Perez G; Cascant P; Bustins M; Permanyer Miralda G. Tendencias de la morbimortalidad por insuficiencia cardiaca en Cataluña. Rev Esp Cardiol. 1998; 51: 972-6.

178) Rich MW, Vinson JM, Sperry JC, Shah AS, et al. Prevention of readmission in elderly patients with congestive heart failure. J Gen Intern Med 1993;8;585-90.

179) Heller RF; Fisher JD; D'Este CA; Lim LL; Dobson AJ; Porter R. . Death and readmission in the year after hospital admission with cardiovascular disease: the Hunter Area Heart and Stroke Register. Med J Aust. 2000. 20; 172: 261-5.

180) Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Hennen J. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries. Arch Intern Med.1997;157:99-104.

180A) Krumholz HM; Chen YT; Wang Y; Vaccarino V; Radford MJ; Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. Am Heart J.2000; 139: 72-7.

181) Philbin EF; DiSalvo TG. Prediction of hospital readmission for heart failure: development of a simple risk score based on administrative data. J Am Coll Cardiol. 1999; 33: 1560-6.

182) Paul SD, Kuntz KM, Eagle KA, Weinstein MC. Cost and effectiveness of ACE inhibition in patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 1994;154:1143-9.

183) O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. J Heart Lung Transplant 1994; 13: s107-s112.

184) Swedberg K. Heart failure - from pathophysiology to therapy. J Intern Med 1996; 239:305-343.

185) Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. 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.

186) Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL. Long term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated heart failure. *Can J Cardiol* 1994;10:543-7.

187) Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993;126:632-40.

188) 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.

188A) McMurray J. Heart Failure: we need more trials in typical patients. *Eur Heart J* 2000. 21:699-700.

189) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Result of a Veterans administration Cooperative study. *New Engl J Med* 1986; 314: 1.547-1.552.

190) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani F et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.547-1.552.

191) Goldstein S, Pitt B. For the captopril-digoxin research group. Comparative effects of captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-544.

192) Treese N, Erbel R, Pilcher J et al. Long-term treatment with oral enoximone for chronic congestive heart failure: The European experience. *Am J Cardiol* 1987; 60: 85C-90C.

193) Cohn JN. Prognostic factors in heart failure: poverty amidst of wealth of variables. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:571-572.

194) Cohn J N and Rector T S: Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am. J. Cardiol.* 1988, 62:25A-31A.

195) Anguita M, Arizón JM, Bueno G, Latre JM, Sancho M, Torres F et al. Clinical and hemodynamic predictor of survival in patients aged < 65 years

with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 413-417.

195A) Anguita M, Arizón JM, Vallés F, López A, Mesa D, Bueno G et al. Historia natural y factores pronósticos en pacientes con insuficiencia cardíaca severa secundaria a miocardiopatía dilatada. Guías para la indicación de trasplante cardíaco. *Rev Soc And Cardiol* 1993; 21: 3-23.

196) Cleland JGF, Dargie HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Advances in congestive heart failure. Am J Cardiol* 1988; 62: 55A-59A.

196A) Deedwania PC. Prevalence and prognostic in heart failure. *Cardiol Clin* 1994; 12: 1-8.

197) Cleland J G F, Dargie H J, and Ford I.: Mortality in heart failure: Clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987;58:572-580.

197A) Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988; 115: 869-875.

198) Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25^A-30A.

198A) Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Pac-ker M, Pitt B et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild and moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-570.

199) Di Salvo T G, Mathier M, Semigran M J, and Dec G W: Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1143-1150.

199A) Gradman AH, Deedwania PC. Predictors of mortality in patients with heart failure. *Cardiol Clinics* 1994; 12(1): 25-36.

200) Furberg CD, Yusuf S. Effect of drug therapy on survival in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 41A-45A.

200A) Ni H, Naumann D, Helsheberger R. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1998;158:1231-6.

201) Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, Goldstein S. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*.1989;14:564-570.

201A) Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:1190-5.

202) 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;14:564.

202A) Silver MA. The heart failure clinic. En: Hosenpud JD, Greenberg BH Eds. Second Edition. Lippincot 2000. Philadelphia. USA.

203) Ho K K, Anderson K M, Kannel W B, et al.: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993.88:107-15.

204) Komajda M, Jais JP, Reeves B, et al . Factors predicting mortality and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:824-831.

205) Lee T H, Hamilton M A, Stevenson L W, et al.: Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72:672-670.

205A) Cowie MR, Struthers AD, Wood Daet al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1347-1351.

206) Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-638.

207) Packer, M.: Potential role of potassium as a determinant of morbidity and mortality in patients with systemic hypertension and congestive heart failure. *Am. J. Cardiol*. 1990.65:45E.

208) Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, et al: Predictors of prognosis in severe heart failure. *Am. Heart J*. 1992;123:421-429.

209) Pousset F, Masson F, Chavirovskaia O, Isnard R, Carayon A, Goldman JL et al. Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1009-1014.

210) Roig E; Perez Villa F; Morales M; Jimenez W; Orus J; Heras M; Sanz G. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21: 53-7.

211) Schwarz F, Mall G, Zebe H, Schnitzer E, Manthey S et al. Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics. *Circulation* 1984; 70: 923-928.

212) Sziachic J, et al.: Correlates and prognostic implications of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1986.55:1037-1042.

213) Young JB. Prognosis in Heart Failure. In: Hosenpud J and Greenberg B.: *Congestive Heart Failure*. Second Edition.2000. Lippincott Williams &Wilkins.

214) Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:696-712.

214A) Doughty RN. Heart failure in the elderly: More care required. En: Sharpe, N. *Heart Failure Management*.2000. Martin Dunitz.

215) Gulfer TA. Dialysis and hemofiltration for congestive Heart Failure. In: Hosenpud JB and Greenberg BH.: *Congestive Heart Failure*. New York: Springer-Verlag, 1995:568-583.

215A) Beeker AE, Heijmans CD, Essed CE. Chronic non-ischaemic congestive heart disease: Worth the extra? *Eur Heat J* 1991; 12: 218-223.

216) Yusuf S. Effect of Enalapril and survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestion heart failure. *N Eng J Med* 1991;325:293-302.

217) Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al. Effect of Enalapril and myocardial infarction in unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1992;340:1173-1178.

218) Frank S, Johnson A, Ross J Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973;35:41-48.

219) Hermann DD, Greenberg BH. Prognostic factors. In : Hosenpud J and Greenberg B.: *Congestive Heart Failure*. New York: Springer-Verlag, 1993:439-454.

219A) Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.564-1.575.

220) Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, et al. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcohol compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996;17:251-257.

221) Guillo P, Mansourati J, Maheeu B. Lon term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy in severe heart after total abstinence. *Am J Cardiol* 1997;79:1276-1278.

222) Regan TJ. Alcohol in the cardiovascular system. *JAMA* 1990;264:377-382.

223) O'Connor CM, Anderson SA, Meese RB, et al. Clinical determinants of outcome in advanced heart failure: insights from the PRAISE trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;129:246A.

224) Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S et al. Diabetes mellitus. A predictor of morbidity and mortality in left ventricular dysfunction. (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-1020.

225) Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dys-function after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.

226) Setaro JF, Soufer R, Remetz MS, Perlmutter RA, Zaret BL. Long-term outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1.212-1.216.

227) Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT study. *Circulation* 1990;81 (Supple III): 48-55

228) Packer M, Lee WH, Kessler PD et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*.1987;75 (Suppl. 4):80-88.

229)Cabrera A, Hernaez E, Clerigue N. et al. Miocardiopatía dilatada en el niño. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 246-250.

230) Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one year mortality of Dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-152.

231) Rockman HA, Juneau C, Chatterjee K, Rouleau JL. Long-term predictors of sudden and low output death in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1.344-1.348.

232) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hidralazine- isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.

232A) Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997 349:747-52

232B) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000 ;355:1582-7

232C) Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RL, Bartholomew M. A randomized trial of low-dose B-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 471-475.

233) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. Effect of Carvedilol on mortality and morbidity in patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996; 1349-1355.

234) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Colucci S, Fowler MB, Gilbert EM, et al. Multicenter oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA): A Six-Month Dose-Response Evaluation in Class IV-IV Patients. *Circulation* 1995; 92 (Supp. I): I-142.

235) CIBIS Investigators. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90: 1.765-1.773.

236) CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS – II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.

237) Goldstein S. Presentation of the MERIT- HF results. American Heart Association Scientific Sessions, November 1998

238) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al . The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

239) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986,i:307-10.

240) Cook DG, Shaper AG. Breathlessness, lung function and the risk of heart failure. *Eur Heart J* 1988;9:1215-22.

241) Bellotti P, Badano LP, Acquarone N y cols. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. *Eur Heart J* 20001;22:596-604.