

¿Se utiliza el tratamiento aconsejado en base a la evidencia en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica?

Raúl Capece¹, Beatriz Santoro², Silvia Mosca², José Borgo²

Resumen

Objetivo. Valorar si los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) por disfunción sistólica, clase funcional (CF) III/IV de la *New York Heart Association* (NYHA) internados en la Unidad Coronaria recibían previamente a su ingreso tratamiento farmacológico basado en la evidencia publicada.

Material y método. Estudio prospectivo de pacientes internados de manera consecutiva en la unidad coronaria en el período Junio 2007-Junio 2009. Se incluyeron pacientes con IC portadores de miocardiopatía dilatada CF III/IV, con deterioro de la función ventricular (FV) por ecocardiograma, quedando conformados 2 grupos: los de diagnóstico de IC al ingreso, grupo ingreso (GI), en los cuales se comparó su medicación al egreso del hospital versus el tratamiento al egreso del GT, y aquellos con diagnóstico de antigüedad mayor a 1 año (3,3 años/DS 2,1), denominado grupo tratamiento (GT), en los cuales se comparó su medicación al ingreso y egreso del hospital. Para el análisis estadístico se empleó *test* de proporciones del programa *Statistix* corregido por la prueba de *Fisher's*.

Resultados. La edad promedio fue 55,2±11,2 años GI y 60,3±11,3 años GT (p=NS), hubo predominancia del sexo masculino (65% GI y 79,7% GT). Todos presentaron cardiomegalia en la radiografía de tórax, deterioro moderado a severo de la FV en el 90% del GI y en el 83,3% del GT (p=NS), y la mortalidad fue de 4 pacientes en el GI (18,1%) y de 24 pacientes en el GT (28,5%) (p=NS).

En el GT, la indicación del tratamiento basado en la evidencia de los pacientes al ingreso al hospital fue relativamente baja (60,7% para furosemida; 32,1% para espirolactona; 58,3% para inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); 25% para betabloqueantes y 27,3% para digital), siendo mejorados estos porcentajes con el tratamiento al egreso. En el grupo GI, el tratamiento al egreso fue similar al GT en la optimización de los recursos terapéuticos.

Conclusión. Las comparaciones entre el tratamiento del GI y del GT al egreso del hospital sólo arrojaron diferencia estadísticamente significativa en la indicación de betabloqueantes. El tratamiento farmacológico de los pacientes ambulatorios con IC es subóptimo según la evidencia, y la tolerabilidad a un mayor empleo de fármacos con fuerte impacto en la morbimortalidad no es un condicionante que limite su empleo.

Insuf Card 2010;(Vol 5)3:120-125

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Tratamiento farmacológico - Disfunción sistólica

Estudio realizado en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita (H.I.G.A Evita). Lanús. Buenos Aires. República Argentina.

¹ Médico cardiólogo. Jefe de Sala de la Unidad Coronaria del Hospital Interzonal General de Agudos Evita. Lanús. Buenos Aires. República Argentina.

² Médico cardiólogo de Planta de la Unidad Coronaria del Hospital Interzonal General de Agudos Evita. Lanús. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Raúl Capece.

Av. Rivadavia 364. CP: 1822. Valentín Alsina. Buenos Aires. Argentina.

Tel: (54 11) 4208-9892.

E-mail: rhcapece@hotmail.com

Recibido: 05/07/2010

Aceptado: 26/08/2010

Summary

Is the advised evidence-based treatment in patients with heart failure due to systolic dysfunction used?

Aim. To assess pharmacological evidence-based-treatment before admission in patients with heart failure (HF) due to systolic dysfunction, New York Heart Association functional class (FC) III/IV who are hospitalized at Coronary Unit.

Material and methods. Prospective study of patients hospitalized consecutively at Coronary Unit within June 2007 - June 2009. Patients with HF and dilated cardiomyopathy FC III/IV and echocardiographic ventricular function impairment were included. Two groups were formed: patients with HF diagnosis within admission (admission group -AG-), in which we compared medication at discharge vs treatment at discharge of treatment group (TG); and patients with HF diagnosis for more than 1 year (3.3 years/SD 2.1), TG, in which we compared medication at admission vs medication at discharge.

Proportions test, Statistix program, adjusted by Fisher's test was used for statistical analysis.

Results. Average age was 55.2 ± 11.2 years in AG and 60.3 ± 11.3 years in TG ($p=NS$). There was masculine dominance (65% AG and 79.7% TG). 90% of patients in AG and 83.3% of patients in TG ($p=NS$) presented cardiomegaly at chest X-ray and moderate to severe impairment of ventricular function; with a mortality of 4 patients in AG (18.1%) and 24 in TG (28.5%) ($p=NS$).

In TG there was relatively low indication of evidence-based-treatment at admission (60.7% furosemide; 32.1% spirinolactone; 58.35% angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi); 25% beta blockers and 27.3% digitalis), showing better results in comparison with discharge treatment.

Regarding therapeutic resorts optimization, AG treatment at discharge was similar than TG's.

Conclusion. Comparisons within AG and TG treatment at discharge only showed statistically significant differences about beta blocker indication. Based on evidence, HF outpatients pharmacological treatment is less optimal, and tolerability to a mayor use of drugs with high impact in morbidity and mortality does not constitute a limitation to its use.

Keywords: Heart failure - Pharmacological treatment - Systolic dysfunction

Resumo

¿É utilizado o tratamento recomendado baseada em evidências em pacientes com insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica?

Objetivo. Para avaliar farmacológica baseada em evidência o tratamento antes da admissão em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), devido à disfunção sistólica, classe funcional (CF) III/IV da New York Heart Association (NYHA) que estão internados na Unidade Coronariana.

Material e métodos. Estudo prospectivo de pacientes internados consecutivamente na unidade coronariana no período Junho de 2007 - Junho de 2009, que incluiu pacientes com insuficiência cardíaca devido à cardiomiopatia dilatada CF III, com deterioração da função ventricular (FV) pelo ecocardiograma, sendo formados dois grupos: aqueles com diagnóstico de insuficiência cardíaca na admissão, o grupo admissão (GA), em que comparou a sua medicação de alta hospitalar versus tratamento de descarga de GT, e aqueles diagnosticados com pelo menos um ano (3,3 anos / SD 2,1), chamou o grupo de tratamento (GT), onde medicação foi comparado à admissão e alta hospitalar. A análise estatístico foi utilizado para teste de proporções do programa Statistix corrigido da prova Fisher's.

Resultados. A idade média foi de $55,2 \pm 11,2$ anos e $60,3$ GA GT $\pm 11,3$ anos ($p = NS$), eram predominantemente do sexo masculino (65% do GA e 79,7% GT). Todos tinham cardiomegalia na radiografia do tórax, de moderada a grave deterioração da FV em 90% do GA e 83,3% de GT ($p = NS$), ela mortalidade foi de 4 pacientes no GA (18,1%) e 24 pacientes do GT (28,5%) ($p = NS$). No GT, a indicação de tratamento baseada em evidências de pacientes em internação hospitalar foi relativamente baixa (60,7% para furosemida, espirolactona para 32,1%, 58,3% para os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), 25% de beta-bloqueadores e 27,3% para digital), sendo estas percentagens melhoraram com o tratamento no momento da alta. No grupo GA tratamento, a alta foi similar ao GT na otimização de recursos terapêuticos.

Conclusão. As comparações entre o tratamento de GA e GT sobre a alta hospitalar jogou apenas diferença estatisticamente significativa na indicação de beta-bloqueadores. O tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca é subótima de acordo com as provas, e maior tolerância uso de drogas com um forte impacto na morbidade e mortalidade não é uma condição que limita a sua utilização.

Palavras chave: Insuficiência cardíaca - Tratamento farmacológico - Disfunção sistólica

Introducción

La insuficiencia cardíaca representa una patología de gran trascendencia epidemiológica y los últimos 15 años han sido testigos de un notable progreso en su tratamiento, desarrollándose alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas que han mejorado la calidad de vida y la sobrevida. Por ello cobra importancia la actuación de los médicos tratantes, no solamente por el tratamiento destinado a mejorar la sobrevida¹⁻¹¹, sino también para mejorar la calidad de vida y aumentar el tiempo libre de internación^{12,13}. Además, la optimización del tratamiento y el seguimiento ambulatorio tienen un impacto económico importante en la salud pública de un país¹⁴.

Objetivo

Evaluar si los pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional (CF) III/IV de la *New York Heart Association* (NYHA) internados en el Servicio de Unidad Coronaria (UCO) del Hospital Interzonal General de Agudos "Evita" de la localidad de Lanús, Provincia de Buenos Aires, que tenían diagnóstico previo de disfunción sistólica, recibían en forma ambulatoria tratamiento adecuado según las evidencias publicadas. Además, evaluar si los médicos del mencionado servicio indicaban tratamiento al alta acorde a esa evidencia.

Material y método

Estudio prospectivo, de pacientes internados de manera consecutiva en la unidad coronaria en el período Junio 2007 - Junio 2009 con diagnóstico de IC CF III/IV.

Criterios de inclusión: pacientes > de 18 años con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva por los criterios clínicos clásicos en clase funcional III/IV de la NYHA.

Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes con función ventricular preservada y los pacientes con insuficiencia cardíaca en el contexto de un infarto agudo de miocardio. Se analizaron 128 pacientes ingresados a la UCO con diagnóstico de insuficiencia cardíaca, portadores de miocardiopatía dilatada CF III/IV con deterioro de la función ventricular (FV) por ecocardiograma; de los cuales se

excluyeron 22 por presentar disfunción diastólica. Se conformaron dos grupos (N=106):

- Grupo ingreso (GI) con n= 22 pacientes, cuyo diagnóstico se realizó durante la internación.

- Grupo tratamiento (GT) con n= 84 pacientes, cuyo diagnóstico se había realizado por lo menos 1 año antes de la internación.

Se tomaron como datos para el diagnóstico: radiografía (Rx) de tórax, cuya relación cardiorácica debía ser mayor de 0,5 y un ecocardiograma donde debía haber dilatación de cavidades izquierdas y función ventricular deprimida moderada/severa.

Las variables analizadas fueron: la edad, la distribución por sexo, la función ventricular, la mortalidad y el tratamiento farmacológico al ingreso a la unidad coronaria y al egreso del hospital.

Para el análisis estadístico se empleó *test* de proporciones del programa *Statistix 7.0* corregido por la prueba de *Fisher's*.

Las prescripciones realizadas en la UCO y en la sala de internación no fueron efectuadas con la participación de los autores que actuaron como auditores internos.

Resultados

De los pacientes hospitalizados 54 (51%) provenían del área programática del hospital, partido de Lanús, 42 (39,6%) del partido de Lomas de Zamora y 10 (9,4%) de los partidos de Avellaneda, Quilmes y Almirante Brown. De 128 pacientes internados con diagnóstico de insuficiencia cardíaca, se excluyeron 22 por presentar insuficiencia cardíaca diastólica, siendo analizados 106. De éstos la etiología fue en 46 pacientes isquémico-necrótica, en 16 pacientes esclerohipertensiva, en 13 pacientes chagásica, en 9 pacientes valvular, en 6 pacientes tóxica (alcohol/cocaína), en 3 pacientes asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en 1 paciente endocrinometabólica, en 2 pacientes idiopática (miocardiopatía dilatada idiopática) y en 10 pacientes plurietiológica (por ejemplo: isquémico-necrótica y valvular, isquémico-necrótica y esclerohipertensiva, valvular y tóxica, etc.).

La edad promedio fue de 55,2±11,2 años en el GI y de 60,3±11,3 años en el GT (p=NS), los pacientes de sexo masculino fueron 65% GI y 79,7% GT; p=NS. Todos

Tabla 1. Comparación de características en ambos grupos

	GI n=22	GT n=84	P
Edad/años	55±11,2	60,3±11,3	NS
Sexo masculino	14 (63,6%)	67 (79,7%)	NS
Rx Tx ICT>0,5	22 (100%)	84 (100%)	NS
Eco DFV mod/sev	20 (90,9%)	70 (83,3%)	NS
Mortalidad	4 (18,1%)	24 (28,5%)	NS

GI: grupo ingreso. GT: grupo tratamiento. Rx Tx: radiografía de tórax. ICT: índice cardiorácico. Eco DFV mod/sev: deterioro de la función ventricular moderada/severa por ecocardiografía.

Tabla 2. Ritmo cardíaco de ingreso de los pacientes de los grupos GT y GI

	GT	GI
Fibrilación auricular	22	1
Aleteo auricular	3	0
Marcapaso definitivo	4	1
Resto sinusal en ambos grupos		

GT: grupo tratamiento. GI: grupo ingreso

que disminuyen el número de reinternaciones, mejoran la sintomatología de disnea y mejoran la tolerancia a la actividad física, y las drogas que efectivamente disminuyen la mortalidad (espironolactona, IECA, y betabloqueantes, por ejemplo: carvedilol, bisoprolol y metoprolol).

En el presente estudio, el registro muestra que la indicación de betabloqueantes no fue tan alta como se esperaba en el GT al egreso y esto puede deberse a dos circunstancias: por un lado los médicos siguen siendo demasiado

Tabla 3. Comparación del tratamiento al egreso en los grupos GI y GT

Droga	Furosemida	Espironolactona	IECA	Betabloqueantes	Digital
GI egreso n=18	16 (88,8%)	13 (72,2%)	14 (77,7%)	14 (77,7%)	7 (38,8%)
GT egreso n=60	55 (91,6%)	53 (88,3%)	55 (91,6%)	28 (46,6%)	29 (48,3%)
Valor de P	NS	NS	NS	0,04	NS

GI: grupo ingreso. GT: grupo tratamiento. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 4. Comparación del tratamiento en el grupo GT al ingreso y al egreso

Droga	Furosemida	Espironolactona	IECA	Betabloqueantes	Digital
GT ingreso n=84	51 (60,7%)	27 (32,1%)	49 (58,3%)	21 (25%)	23 (27,3%)
GT egreso n=60	55 (91,6%)	53 (88,3%)	55 (91,6%)	28 (46,6%)	29 (48,3%)
Valor de P	0,00001	0,00001	0,00001	0,01	0,01

GT: grupo tratamiento. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

presentaron cardiomegalia en la Rx de tórax, deterioro moderado a severo de la FV en el 90% del GI y en el 83,3% del GT (p=NS), y la mortalidad fue de 4 pacientes en el GI (18,1%) y de 24 pacientes en el GT (28,5%) (p=NS). La antigüedad del diagnóstico en el GT era de 3,3 años con un desvío estándar (DS) de 2,1 (Tabla 1). El ritmo cardíaco de ingreso de los pacientes de los grupos GI y GT se presentan en la Tabla 2.

En el GI el n de ingreso fue de 22 pacientes, de los cuales 1 recibía furosemida (4,5%), ninguno espironolactona (0%), 2 recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (9,09%), 1 betabloqueantes (4,5%), 1 digital (4,5%) y 1 aspirina (4,5%). Estas drogas fueron indicadas por diagnósticos de hipertensión arterial, arritmias supraventriculares (fibrilación auricular), insuficiencia renal y antiagregación de modo preventivo, ninguna por el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

En este grupo (GI), ocurrieron 4 muertes y la indicación de las mismas drogas al egreso para un n de 18 fue: furosemida en 16 pacientes (88,8%), espironolactona en 13 pacientes (72,2%), IECA en 14 (77,7%), betabloqueantes en 14 (77,7%), digital en 7 pacientes (38,8%) y aspirina en 14 pacientes (77,7%). La comparación en el tratamiento al egreso del hospital del GI y el GT sólo mostró diferencia estadísticamente significativa en la indicación de betabloqueantes GI egreso 14 pacientes 77,7 % GT egreso 28 pacientes 46,6% (p=0,04) (Tabla 3).

En el GT, el n de ingreso fue de 84 pacientes, de los cuales 51 recibían furosemida (60,7%), 27 espironolactona

(32,1%), 49 IECA (58,3%), 21 betabloqueantes (25%), 23 digital (27,3%) y 19 aspirina (22,6%). Este grupo al egreso hospitalario presentó un n de 60 pacientes (fallecieron 24 pacientes) y fueron medicados al alta hospitalaria 55 91,6% furosemida (p<0,00001), 53 88,3% espironolactona (p<0,00001), 55 91,6% IECA (p<0,00001), 28 46,6% betabloqueantes (p<0,01) 29 48,3% digital (p<0,01) y 39 65% con aspirina (<0,00001) (Tabla 4).

En la Tabla 5 se presentan las comorbilidades de los grupos GI y GT.

Discusión

Como se puede apreciar en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica CF III/IV, se trate de un diagnóstico reciente o con antigüedad mayor a 3 años, deben emplearse los fármacos que tienen un probado impacto sobre la calidad de vida, aquellas drogas

Tabla 5. Comorbilidades de los grupos GT y GI

	GT	GI
Diabetes	28	2
Insuficiencia renal crónica	9	1
EPOC	9	1
Síndrome anémico	7	1
Neumonías comunidad	15	2

GT: grupo tratamiento. GI: grupo ingreso

respetuosos y/o temerosos del empleo de la droga (memoria de décadas anteriores donde los betabloqueantes estaban contraindicados en la insuficiencia cardíaca), tal vez no valorando en su total dimensión que el efecto cardiotoxico de la estimulación adrenérgica crónica es deletéreo para la función ventricular; y otra posibilidad es que para un correcto y efectivo tratamiento se aconseja titular la dosis de los betabloqueantes de manera escalonada hasta llegar a su dosis máxima, requiriendo un tiempo estimado mayor a 4 semanas (entre 4 y 8 semanas) de modo que la titulación se completa en forma ambulatoria en el seguimiento por consultorios externos. Otra posibilidad es que en los pacientes con severo deterioro de la función ventricular no siempre es posible titular betabloqueantes por la intolerancia a los mismos. Tampoco debemos descartar como otra probable causa, la imposibilidad de costear tratamientos que requieran varias drogas.

La insuficiencia cardíaca es la única enfermedad cardiovascular cuya incidencia y prevalencia siguen aumentando en la actualidad¹⁵, teniendo una alta morbilidad con tasas de reingresos superiores al 50% a los 2 años¹⁶. Por esta razón, es importante la optimización del tratamiento acorde a la evidencia médica, ya que existe una discordancia entre los resultados obtenidos de los ensayos clínicos y los estudios epidemiológicos de la población general.

Por otra parte, se plantea el interrogante de quién debe tratar esta patología, si el cardiólogo, el internista, el geriatra o el médico de familia, y la respuesta parece obvia. Pero por las características del sistema de salud, el tratamiento está en manos de los médicos de familia o de cabecera en la mayoría de los pacientes. Y si bien es correcto que así sea, también sería ideal para las instancias del diagnóstico y el inicio del tratamiento que se realizara una interconsulta con el cardiólogo, ya que existe evidencia de una menor utilización de tratamiento recomendado por las guías en profesionales no cardiólogos¹⁸⁻²⁰.

En el presente estudio la mortalidad global para pacientes internados en área crítica fue del 26% lo cual contrasta con otras publicaciones por ejemplo: Estudio CONAREC²¹ donde la mortalidad alcanza el 4,6%, el estudio OPTIMIZE HF²² donde es entre el 3 y el 4%, o bien en el registro ADHERE²³ donde alcanza el 8%. Los valores más altos publicados en nuestro país son los de las encuestas de la Sociedad Argentina de Cardiología que en los años 1992/1999 publicó cifras de 12% y 10% respectivamente.

Esta diferencia puede atribuirse a que en ninguno de los *trials* referidos se habla de hospitalización en áreas críticas. En la mayoría de los hospitales y/o centros asistenciales con hospitalización, los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada leve o con rápida respuesta al tratamiento instituido se interna en el piso para el servicio de clínica médica o en aquellos por cuidados progresivos en cuidados intermedios, en tanto que los pacientes con insuficiencia cardíaca grave arribados a la guardia o los que no responden al tratamiento estando hospitalizados en

las salas de clínica ingresan a cuidados intensivos (terapia intensiva y/o unidad coronaria). Es probable que otra causa de la elevada mortalidad se relacione con el severo compromiso de la función ventricular situación que por ejemplo no ocurrió en el estudio OPTIMIZE-HF donde el 51% de los pacientes tenía fracción de eyección > 40%. Aunque no existen datos de estudios comparativos a largo plazo, la supervivencia y la tasa de reingresos deberían ser mejores cuanto más se ajuste el tratamiento a la evidencia y a las recomendaciones de las guías. Para ello es muy importante la formación continua, la accesibilidad a la misma y la coordinación entre todos los profesionales. La experiencia en el trato a diario de pacientes nos permite apreciar que, la insuficiencia cardíaca junto a la hipertensión arterial y la diabetes, enfermedades de alta prevalencia, con tantas publicaciones que superan la posibilidad de lectura aún del más dedicado y en todos estos casos con múltiples estudios, guías y consensos que aportan clara evidencia, de cómo deben estudiarse, estratificarse y tratarse a estos pacientes contrasta con aquello que vemos en la práctica diaria.

¿Por qué es importante para nosotros este trabajo? Primero porque los autores sólo hemos participado como auditores de nuestros médicos de guardia y de nuestros residentes, sin tener injerencias y/o sugerencias en la indicación de los tratamientos. Entonces, surge otra duda, si al egreso la utilización de la evidencia es mucho mejor que al ingreso, ¿qué es lo que ocurre? Nosotros pensamos que en instituciones donde se forman médicos y en aquellas que cumplen funciones académicas, como en nuestro caso a nivel de los alumnos a través de la unidad docente hospitalaria de clínica médica, dependiente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y con residentes en todas las especialidades, estos temas se tratan, se discuten y se actualizan con mayor asiduidad que en otras áreas relacionadas con la atención y básicamente en aquellas que deben ser las más actualizadas sobre enfermedades prevalentes, por ejemplo los centros de atención primaria (CAP), entre otros.

Creemos que debe fomentarse el acceso a la información a todos los médicos que intervienen en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, en particular a los no cardiólogos, y se debe insistir con educación médica continua.

Conclusión

El tratamiento ambulatorio de los pacientes internados en la UCO al ingreso por insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica era subóptimo según la evidencia publicada¹⁻¹¹ y la posibilidad de un mayor empleo de drogas con fuerte impacto sobre la mortalidad es real, teniendo en cuenta su buena tolerancia. La comparación entre el tratamiento del GI y del GT al egreso del hospital sólo arrojó diferencias en cuanto al uso de betabloqueantes a favor del GI. Consideramos que aún puede y debe aumentarse el número de pacientes que se benefician con estos fármacos.

Recurso financiero

No hubo apoyo financiero para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no poseen conflictos de intereses que declarar.

Referencias bibliográficas

- 1- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
- 2- The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- 3- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1994;90:1765-1773.
- 4- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-1355.
- 5- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol in chronic heart failure: Metoprolol Randomized Intervention Trial. *Lancet* 1999;353:2001-2007.
- 6- CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- 7- Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, Staiger C, Curtin EL, DeMets DL, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-1658.
- 8- Willenheimer R, van-Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Folath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van-de-Ven L, Verkenne P, Lechat P, on behalf of the CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
- 9- The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study -RALES). *Am J Cardiol* 1996;78:902-907.
- 10- Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K, for the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM Low-Left Ventricular Ejection Fraction Trials. *Circulation* 2004;110:2618-2626.
- 11- Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE. *Lancet* 1997;349:747-752.
- 12- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
- 13- The Digital Investigators Group. The effects of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
- 14- GESICA Investigators. Randomized trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ* 2005;331:425-427.
- 15- Cleland JGF, Khand A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;2:623-626.
- 16- Krumholz HM, Parent EM. Readmissions after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
- 17- Anguita Sánchez M, Vallés Belsué F. ¿Quién debe tratar la insuficiencia cardíaca? *Rev Esp Cardiol* 2001;54:815-818.
- 18- Belotti L, Badano LP, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni A, et al. Speciality-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The OSCUR Study. *Eur Heart J* 2001;22:596-604.
- 19- Task force of the working group on heart failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-753.
- 20- Navarro-López F, de-Teresa E, López-Sendón JL, Castro-Beiras A, Anguita MP, Vázquez-de-Prada JA, y col. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en insuficiencia cardíaca y *shock* cardiogénico. En: Marin Huerta E, Rodríguez-Padial L, Bosch X, Iñiguez-Romo A, editores. Sociedad Española de Cardiología. Madrid: 2000;123-179.
- 21- Fairman E, y col. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca: ¿cuáles son los aspectos que debemos conocer? *Rev CONAREC* 2001;17(62):116-130.
- 22- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghide M, Greenberg B, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004;148:43-51.
- 23- Peacock WF et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Eng J Med* 2009;358:2117-2126.