

Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca

Juan Cosín Aguilar y Amparo Hernández Martínez

Centro Investigación. Hospital La Fe. Valencia.

En 1987 se publicaron los resultados del estudio Consensus, que demostró que un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), el enalapril, era capaz de modificar el curso clínico del síndrome de insuficiencia cardíaca (ICC), reduciendo la mortalidad. Posteriormente, otros IECA lo han demostrado en los diversos grados de insuficiencia cardíaca sintomática, en la disfunción ventricular izquierda, en el infarto de miocardio y de manera más reciente en diabéticos. En 1996, tras los estudios con carvedilol y posteriormente con bisoprolol y con metoprolol, estos bloqueadores beta han demostrado su eficacia en la reducción de la muerte por deterioro progresivo y también en la muerte súbita de la ICC. El estudio RALES demostró que la espironolactona a baja dosis también podía mejorar el pronóstico de la entidad. Los digitálicos mejoran la calidad de vida de los pacientes pero no modifican la supervivencia. Exclusivamente la amiodarona (entre los antiarrítmicos) reduce la muerte súbita. Los demás fármacos y grupos de fármacos no se pueden considerar como tratamiento crónico ambulatorio del síndrome clínico de insuficiencia cardíaca.

Los estudios multicéntricos constituyen el modo de obtener evidencias científicas que nos permitan establecer tratamientos racionales. Con frecuencia, muchos grupos de pacientes no están representados, como ocurre con la mujer, con los ancianos y con los casos más severos de la enfermedad. En ocasiones, los estudios multicéntricos se diseñan mal (el CIBIS y con el MCD), lo cual ha retrasado en años la utilización de bloqueadores beta. Otras veces, los resultados se han interpretado mal, como ocurrió en el ELITE. Los conocimientos derivados de estos estudios tardan mucho en llegar a los pacientes, siendo escaso el número de ellos que toman bloqueadores beta. Se constata que la inmensa mayoría de los pacientes no toma la dosis que se ha considerado eficaz en los estudios multicéntricos.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Estudio multicéntrico.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54 [Supl 1]: 22-31)

Clinical Trials on Heart Failure

In 1987 the results of the Consensus study were published, and showed that enalapril, an angiotensin convertor enzyme inhibitor (ACEI), was able to modify the clinical course of the heart failure syndrome thereby reducing mortality. Other ACEI later demonstrated the same effect on the different degrees of symptomatic heart failure, left ventricular dysfunction, myocardial infarction and more recently in diabetic patients. In 1996 studies on the beta-blockers carvedilol, bisoprolol and metoprolol showed their efficacy in reducing deaths due to progressive heart impairment and sudden death in chronic heart failure. The RALES study showed that small doses of spironolactone also improved the prognosis on this disease. Digital improves the quality of life but not the survival rate. Only amiodarone (among the antiarrhythmics) reduces sudden death. Other drugs and groups of drugs can not be considered for chronic outpatient treatment of heart failure.

Multicenter trials make it possible to obtain scientific evidence for establishing rational treatments. Many groups of patients such as women, elderly people and the more severe cases of the disease are often not included in these trials. Occasionally, multicenter trials are badly designed (CIBIS and MCD), which in the case of beta-blockers, led to a substantial delay in their administration. Other times, as in the ELITE study, the results were badly interpreted. The knowledge obtained from these studies is slow in reaching patients, with few patients taking beta-blockers. It is known that most patients do not take the doses found to be effective in multicenter trials.

Key words: *Heart failure. Multicenter trials.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54 [Supl 1]: 22-31)

Correspondencia: Dr. J. Cosín Aguilar.
Unidad Investigación Cardiocirculatoria.
Centro de Investigación. Hospital La Fe.
Av. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: hernandez_amp@gva.es

INTRODUCCIÓN

El análisis se limitará a la revisión de estudios multicéntricos de fármacos en pacientes con disfunción sistólica predominante y objetivos primarios clínicos fundamentalmente, supervivencia. De igual modo no

TABLA 1. Ensayos multicéntricos con IECA

Estudio/año	Fármaco	N.º pacientes	Diagnóstico/estado funcional	Mortalidad total
Selectivos ICC-DVI/Seguimiento años				
CONSENSUS I/1987	Enalapril	253	ICC/NYHA IV	27%
SOLVD I/1991	Enalapril	2.569	ICC/NYHA II-III FE ≤ 35%	16%
SAVE /1992	Captopril	2.231	IM + DVI FE ≤ 40%	19%
AIRE/1993	Ramipril	1.906	IM + ICC (clínica)	27%
TRACE/1995	Trandolapril	1.749	IM + DVI (ECO) FE ≤ 35%	22%
No selectivos IAM/seguido semanas-meses				
CONSENSUS II/1994	Enalapril	2.321	IAM (primera dosis IV)	NS
GISSI 3/1994	Lisinopril	18.895	IAM	11%
ISSIS 4/1995	Captopril	58.050	IAM	7%
CCS 1/1995	Captopril	13.634	IAM	NS

ICC: insuficiencia cardíaca crónica; clínica: diagnosticada clínicamente; DVI: disfunción ventricular izquierda; FE: fracción de eyección; ECO: FE medida por ECO; IAM: infarto de miocardio, comienzo tratamiento en primeras 24 h; IM: infarto de miocardio; M: disminución porcentual de mortalidad en el grupo de tratamiento comparado con placebo.

hemos considerado los más recientes estudios dedicados a contrarrestar los efectos de las citocinas inflamatorias y de los agentes oxidativos. Concentraremos el análisis en unos pocos apartados de mayor interés conceptual e informativo.

Los ensayos multicéntricos sirven para conseguir evidencias clínicas que nos permitan tratar de un modo racional a nuestros pacientes.

EVIDENCIAS DE LOS DIVERSOS GRUPOS FARMACOLÓGICOS EN LOS ENSAYOS MULTICÉNTRICOS DE ICC

Ensayos con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (tabla 1)

En 1987, por primera vez en la historia se conseguía demostrar que un fármaco, el enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (estudio CONSENSUS)¹ era capaz de reducir la mortalidad de un 48 a un 29% en un grupo de 253 pacientes en insuficiencia cardíaca severa, tras 6 meses de tratamiento, emulando de ese modo los resultados obtenidos unos meses antes en el estudio V-HEFT² con una combinación de vasodilatadores en pacientes con ICC moderada. En 1991 se realizó el estudio SOLVD³, que demostró que el enalapril también reducía la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática moderada. Posteriormente, cuatro estudios, el SAVE (captopril-año 1992)⁴, el AIRE (ramipril-año 1993)⁵, el SMILE (zofenopril-año 1995)⁶ y el TRACE (trandolapril-año 1995)⁷ demostraron que otros IECA reducían la mortalidad (19, 27, 29 y 22%, respectivamente) también en la disfunción ventricular izquierda secundaria a un infarto. Más recientemente, una serie de reducidos y numerosos estudios en los que se han incluido más de 100.000 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y sin afectación de la función sistólica hi-

cieron evidente la posibilidad de que los diversos IECA utilizados disminuyan la mortalidad también en ausencia de disfunción ventricular izquierda⁸. En esta circunstancia, el IECA se convierte en un fármaco para la prevención secundaria. Más recientemente, ya en el presente año, el estudio HOPE⁹ ha demostrado evidentes beneficios sobre mortalidad de cualquier causa en diabéticos que no padecían insuficiencia cardíaca ni había tenido ningún infarto.

En resumen, los IECA han demostrado que mejoran la función cardíaca, los síntomas y el estado clínico, disminuyen la mortalidad por cualquier causa entre un 20 y un 25% y reducen el riesgo combinado de muerte y hospitalización también entre un 20 y un 25%.

Estos beneficios sobre mortalidad pueden tener otro tipo de lectura. Swedberg¹⁰ recientemente ha publicado un análisis de la prolongación de la vida que ha supuesto el haber estado incluido en el grupo del enalapril en el estudio CONSENSUS I. Todos los pacientes que entraron en dicho estudio han fallecido, por lo que ahora estamos en disposición de saber que los que tomaron enalapril durante «ese año» vivieron un promedio de 260 días más que los que durante dicho período estuvieron en el grupo de placebo (y que posteriormente también han estado tomando enalapril)¹⁰.

Un análisis similar se ha realizado en el estudio TRACE¹¹, en el que en 1999 habían fallecido el 50% de los pacientes aleatorizados. Los que tomaban trandolapril han vivido 459 días más que los del grupo placebo, y refiriéndonos a los diabéticos e hipertensos, éstos duplicaron su supervivencia con el trandolapril que tomaron durante el período de seguimiento.

Los IECA han sido también ensayados en estudios no selectivos durante la fase aguda del infarto (CONSENSUS II¹², ISSIS-4¹³, GISSI-3¹⁴, CCS-1¹⁵) en un total de más de 100.000 pacientes y durante seguimientos cortos (semanas/meses). Salvo en el CONSENSUS II, todos han demostrado pequeñas reducciones en la

mortalidad de baja significación estadística. La manifestación adversa más común en estos estudios ha sido la hipotensión, que en el caso del CONSENSUS II, en el que el enalapril se dio por vía intravenosa, se consideró que era responsable de la tendencia a incrementar la mortalidad (tabla 1).

Ensayos con bloqueadores beta (tabla 2)

En 1974, trece años antes de que se publicasen los resultados del CONSENSUS I, ya habían estudios sobre beneficios clínicos y hemodinámicos en insuficiencia cardíaca producida por el empleo de bloqueadores beta^{16,17}. Cinco años después se publicó un estudio sobre supervivencia¹⁸. Todos estos estudios, así como el multicéntrico en miocardiopatía dilatada con metoprolol (estudio MDC)¹⁹, tienen dos características comunes: se realizan en los países escandinavos y son ignorados por el resto del mundo, en el que imperaba la idea de que los bloqueadores beta están contraindicados en la insuficiencia cardíaca.

Hasta 1996 no se produce la aceptación generalizada de los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta en la ICC. El estudio o los estudios «americanos» con carvedilol dirigidos por Packer y Bristow²⁰, a pesar de tener un diseño que fue muy discutido demostraron que el carvedilol añadido a un IECA era capaz de reducir la mortalidad en un 65% más en pacientes con insuficiencia cardíaca de grados II y III. Recientemente, el estudio CIBIS II²¹ y el MERIT-HF²² con bisoprolol y metoprolol, respectivamente, han confirmado los resultados beneficiosos del carvedilol y también para los bloqueadores beta más β_1 -selectivos.

Los bloqueadores beta han sido valorados en unos 13.000 pacientes con ICC en estudios aleatorizados

TABLA 2. Ensayos en ICC con bloqueadores beta

Fármaco	Estudios americanos		
	Carvedilol	CIBIS II	MERIT-HF
Dosis	3 mg 25 mg x 2/día	1,25 - 10 mg/día	5 mg 200 mg/día
N.º pacientes	978	2.647	2.001
Diagnóstico	ICC	ICC	ICC
Estadio funcional (NYHA)	II-III	III-IV	II-III
Seguimiento (meses)	13	15	21
Reducción muerte total	65%	34%	34%
Reducción muerte súbita	44%	44%	41%

Reducción muerte: disminución porcentual de la mortalidad en el grupo de intervención (con bloqueadores beta) en comparación con el grupo de placebo (ambos grupos con IECA y tratamiento habitual de la ICC).

frente a placebo y han demostrado que mejoran consistentemente la función cardíaca, los síntomas y el estado clínico, disminuyen la mortalidad por cualquier causa en un 30-35% y el riesgo combinado de muerte y hospitalización en un 25-30%.

Se puede elucubrar que los estudios con bloqueadores beta (añadidos al IECA) han necesitado en general menos «muestra» y «menos seguimiento» y los porcentajes de reducción de mortalidad parecen «muy abultados», sobre todo si comparamos el estudio SOLVD y el del carvedilol (fig. 1).

Ensayos con diuréticos

Los diuréticos considerados en general presentan un perfil fisiofarmacológico poco favorable en la ICC; reducen el gasto cardíaco, elevan la renina plasmática,

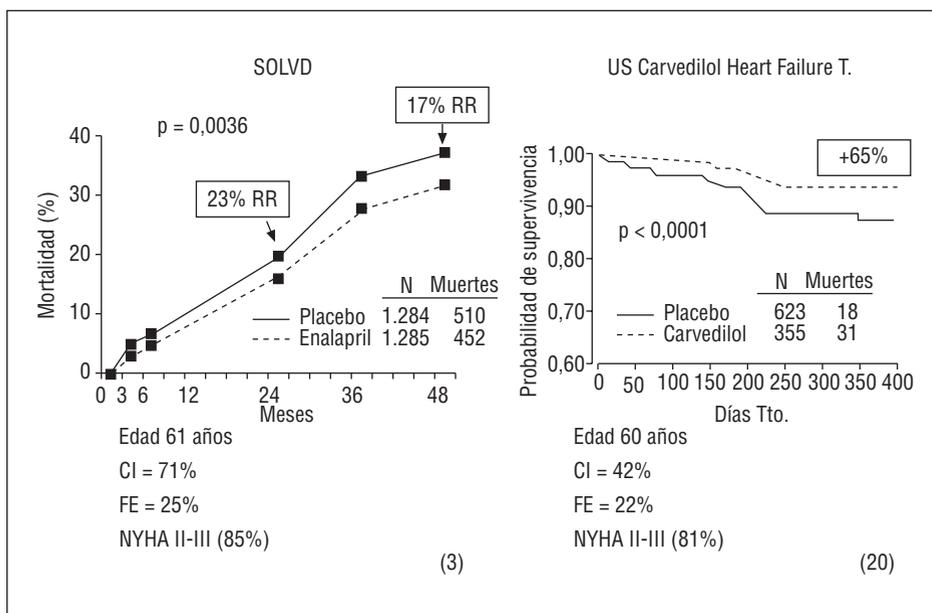


Fig.1. Se pueden comparar los resultados expresados en curvas de mortalidad o supervivencia de los estudios SOLVD I con enalapril y los del carvedilol. Llamen la atención las diferencias en el tamaño de la muestra y la duración del seguimiento, que fueron muy inferiores para el caso del bloqueador beta. RR: reducción de riesgo; Tto: tratamiento; CI: cardiopatía isquémica; FE: fracción de eyección; NYHA: grado funcional de insuficiencia cardíaca.

TABLA 3. Ensayos multicéntricos en ICC

Vasodilatadores e inotropo positivos			
Estudios	Fármaco	Calidad vida/ capacidad esfuerzo	Mortalidad
RADIANCE/PROVED	Digital	Mejoría	Neutro
DIG	Digital	Mejoría	Neutro
V-HEFT I	PRAZOSIN	-	Neutro
	Dinitrato isosorbida +		
V-HEFT I	Hidralacina	Mejoría	Mejoría
NICE/GISSI-3	Nitroglicerina	Mejoría	Neutro
FIRST	Epoprosterol	Neutro	Empeora
FACET/REFLECT	Flosequinan	Mejoría	Empeora
PROFILE			
PRIME II	Ibopamina	—	Empeora
Xamoterol	Xamoterol	Neutro	Empeora

Neutro: sin cambios significativos; mejoría: disminución de la mortalidad o incremento en la calidad de vida/capacidad de esfuerzo; empeora: incremento de la mortalidad.

alteran los iones, descendiendo el K y el Mg y algunos elevan el ácido úrico y alteran la glucemia, los lípidos y la resistencia a la insulina.

Por otro lado, son «clínicamente imprescindibles» y, de hecho, en 1987²³ se publicó un trabajo en *The Lancet* en el que en un grupo reducido de 14 pacientes (parte inicial de un estudio multicéntrico imposible) controlados de su síndrome de ICC con la furosemida se sustituyó ésta por el captopril. Cuatro de los 14 pacientes desarrollaron edema de pulmón en los días iniciales del seguimiento. Son tan imprescindibles que en realidad todos los resultados beneficiosos que se han publicado en los ensayos de IECA o bloqueadores beta han sido posibles porque la mayoría de los pacientes estaban tomando además diuréticos.

La consecuencia práctica en el tema que nos ocupa es que el diurético en los ensayos clínicos debe de estar presente en todos los grupos a los que se aleatorizan pacientes, lo que complica el diseño de estudios de mortalidad con diuréticos. En este sentido, existen al menos dos posibilidades: a) estudios con diuréticos libres en ambos grupos y en uno de ellos el diurético de estudio, del que se espera que la acción beneficiosa tenga un mecanismo diferente al del efecto diurético; de este modo se realizó el estudio RALEN²⁴ en el cual espironolactona a baja dosis (25 mg/día) consiguió demostrar una reducción de mortalidad del 35% ($p < 0,001$), y b) estudios en los que en ambos grupos hay diurético, en uno libre y en el otro el diurético que es objeto de estudio. En el estudio TORIC (estudio abierto de farmacovigilancia) en pacientes con ICC, el análisis por²⁵ intención de tratamiento demostró un beneficio sobre mortalidad en el grupo de torasemida.

Ensayos con vasodilatadores e inotrópicos positivos (tabla 3)

Dos estudios PROVED²⁶ y el RADIANCE²⁷ demostraron que en presencia o en ausencia de IECA, la retirada de los digitálicos en pacientes de ICC controlados con diuréticos suponía una peor tolerancia al ejercicio y un deterioro hemodinámico.

El estudio DIG²⁸, realizado por la administración americana sobre un gran colectivo de pacientes, demostró que la digoxina reducía los ingresos hospitalarios, mejoraba la calidad de vida de los pacientes pero sus efectos eran neutros sobre mortalidad.

El estudio V-HEFT I² tiene el mérito de haber demostrado por primera vez que un régimen terapéutico (dinitrato de isosorbida más hidralazina) era capaz de reducir la mortalidad en comparación con el prazosín y con un grupo de placebo. En España en ningún momento se ha divulgado este tratamiento, dada la dosificación que la hidralazina tiene y el desinterés económico por dicha molécula.

Se han realizado diversos estudios con nitroglicerina, algunos durante la fase aguda del infarto (GISSI-3)¹⁴ y otros en ICC (NICE)²⁹. La NTG puede mejorar la calidad de vida de los pacientes pero su influencia sobre la mortalidad es nula.

Recientemente, un estudio con epoprosterol (FIRST)³⁰ dedicado a ICC avanzada (grados IIIB y IV) con compromiso hemodinámico y con tratamiento establecido de IECA ha sido interrumpido. El epoprosterol, capaz de producir el descenso de la presión arterial pulmonar y de mejorar el índice cardíaco, demostraba una tendencia marcada a incrementar el riesgo de muerte sin estar asociado su uso con ninguna mejoría en la calidad de vida.

Capítulo aparte merecerían los denominados vasodilatadores que unen a la vasodilatación un efecto inotrópico positivo. Cualquiera de las 4 clases: inhibidores de la fosfodiesterasa, los que actúan sobre canales iónicos, o los que lo hacen sobre la regulación intracelular del calcio o sobre varios de estos mecanismos, son capaces de mejorar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida, pero invariablemente en estudios multicéntricos y siempre que se utilizan las dosis «completas» demuestran un incremento en el riesgo de muerte. El mejor ejemplo de esto fue el flosequinan (estudios FACET, REFLECT y PROFILE)³¹, que tras diversos y costosísimos estudios fue completamente retirado de cualquier consideración. Quedan en uso tratamientos transitorios o intermitentes con milrinona i.v.³² en pacientes con ICC refractaria al tratamiento y con el único objetivo de mejorar su calidad de vida.

La ibopamina, un agonista de la dopamina derivado de la deobiadrenalina del cual se aseguró que no ejercía ningún efecto inotrópico positivo produjo también en el estudio PRIME II³³ un incremento en la mortalidad en casos de ICC severa.

Finalmente, el xamoterol, un bloqueador beta con efecto ISA o, dicho de otro modo, un agonista parcial adrenérgico β_1 selectivo, demostró un significativo incremento de la mortalidad en un estudio multicéntrico de insuficiencia cardíaca³⁴.

Así, parece que la acción de estimular la contractilidad miocárdica va ligada a una aceleración en la evolución del síndrome de insuficiencia cardíaca y a un incremento del riesgo de muerte, aunque puede conllevar, según los casos y las dosis, alguna mejoría en la calidad de vida o en la capacidad de esfuerzo. Los digtálicos, en este sentido y tras el estudio DIG, parece un fármaco de confianza.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio de primera generación: diltiazem, verapamilo y nifedipino demostraron en diversos estudios³⁵⁻³⁷ una tendencia a incrementar la morbilidad y la mortalidad cuando se asociaban a disfunción sistólica ventricular izquierda, por lo que tras un período de cierta controversia se acepta universalmente que está contraindicado su uso en presencia de disfunción ventricular izquierda.

Los antagonistas del calcio de segunda generación han demostrado tener un efecto neutro sobre mortalidad en diversos estudios (PRAISE y V-HEFT-III)^{38,39}.

El amlodipino no modificó el riesgo de muerte en la ICC de origen isquémico e incluso mejoró la supervivencia en la miocardiopatía dilatada idiopática en el ensayo clínico PRAISE³⁸. Sin embargo, un estudio diseñado específicamente para corroborar este resultado (estudio PRAISE II) no ha demostrado ningún beneficio sobre la supervivencia. Finalmente, se esperaba mucho de los antagonistas del calcio selectivos, como es el caso del mibefradil, teóricamente sólo demostraba efectos fisiopatológicamente beneficiosos en la insuficiencia cardíaca, incluido la inducción de bradicardia. Sin embargo, además de un problema muy importante de interacciones con algunas estatinas, no demostró ningún efecto beneficioso sobre supervivencia en el estudio MACH-1⁴⁰, incluso se pudo apreciar cómo producía incrementos parciales de mortalidad en aquellos pacientes que estaban tomando antiarrítmicos, lo cual hace sospechar que reducía algún tipo de mortalidad e incrementaba otro. El mibefradil ha sido retirado del uso y de la investigación.

En conclusión, los antagonistas del calcio no han demostrado ser beneficiosos para la evolución y la supervivencia del síndrome de ICC. Los de segunda generación pueden ser de utilidad para el control de la angina o la hipertensión coincidentes.

Antiarrítmicos (tabla 4)

Con la idea de reducir el riesgo de muerte súbita en la ICC se han realizado diversos ensayos con antiarrí-

TABLA 4. Ensayos multicéntricos en ICC

Fármacos antiarrítmicos					
Estudio	Fármaco	N.º pacientes	NYHA/FE	MT (nF/P)	Riesgo MS
SWORD	D-sotalol	6.400	II-III/< 40%	78/48 p < 0,006	+ 65% p = 0,008
EMIAT	Amiodarona	1.486	II-IV/< 40%	103/102 NS	- 35% p = 0,05

MT: mortalidad por todas las causas; (nF/P): número de pacientes fallecidos en el grupo del fármaco antiarrítmico/n.º de pacientes fallecidos en el grupo placebo; MS: muerte súbita expresada en porcentaje de variación del grupo de intervención en relación al placebo.

micos en pacientes con disfunción ventricular izquierda y no seleccionados por presentar arritmias. Se acepta el hecho de que los antiarrítmicos de la clase I podrían incrementar la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda (estudio CAST; véase más adelante)^{41,42}. Los estudios se concentran en antiarrítmicos del tipo 3 y, sobre todo, en la amiodarona (BASIS, PAT, GESICA, EEMS, CAMIAT y EMIAT)^{43,44}.

El estudio EMIAT reclutó a 1.486 pacientes con fracción de eyección igual o menor del 40% y en grados funcionales entre II y IV; los pacientes que tomaban amiodarona presentaron un riesgo de MS de un 35% (p = 0,05) menor que el grupo de placebo; sin embargo, la mortalidad por todas las causas fue similar en ambos grupos⁴³. El SWORD fue un ensayo similar en cuanto a los objetivos y tipo de pacientes. Fue precozmente interrumpido porque el D-sotalol (sin efecto bloqueador beta) produjo en el grupo de tratamiento un incremento en el riesgo de muerte súbita del 65% (p = 0,008)⁴⁵.

Recientemente se han desarrollado estudios selectivos en pacientes con ICC para el control de la fibrilación auricular con dofetilida⁴⁶ y también con amiodarona (CHF-STAT)⁴⁷ con resultados discretos beneficiosos.

MUERTE SÚBITA EN ICC

La muerte súbita puede constituir el modo de morir de la mitad de los pacientes en el síndrome de ICC. En los grados menores de la NYHA, el 80% de las muertes pueden ser de modo súbito y en los grados extremos de NYHA, en los que la mortalidad anual puede llegar hasta el 60-70%, entre el 5 y el 30% de estas muertes pueden ser súbitas. Es reconocido el hecho de que en, muchas ocasiones, los mecanismos de la muerte súbita son diferentes a los de la muerte por deterioro progresivo, como típicamente ocurre en la ICC. Cabe pensar que los fármacos que han demostrado ser activos en reducir la mortalidad lo pueden haber hecho actuando sobre un modo de morir, sobre el «otro» o sobre los dos. Consideramos que el trata-

TABLA 5. Muerte súbita en la insuficiencia cardíaca en tratamiento con IECAS

	Placebo			IECAS		
	N.º pacientes	MC	MS	N.º pacientes	MC	MS
CONSENSUS I	127	64	14	127	44	14
V-HeFT II	401	137	63	403	112	41
SOLDV I	1.284	441	113	1.285	376	105
SAVE	1.116	234	75	1.115	188	62
AIRE	982	337	118	1.004	285	93

N.º pacientes: número de pacientes del estudio en cada brazo (placebo, IECA) que fallecieron por cualquier causa; MS = n.º de pacientes que fallecieron de modo súbito; cuadrado: única diferencia significativa.

miento actual de los pacientes con ICC no puede considerarse «completo» sino trata de actuar sobre ambos mecanismos.

En la tabla 5 se puede apreciar cómo sólo en el caso del estudio V-HEFT II⁴⁸ un IECA había reducido de un modo significativo, sobre placebo, la muerte súbita, hecho que no significaba que redujera la muerte súbita en sentido absoluto, ya que en este estudio, el grupo de placebo estaba siguiendo un régimen terapéutico de 2 vasodilatadores (hidralazina más dinitrato de isosorbida) que podían favorecer los mecanismos de la muerte súbita. Además, el enalapril no había demostrado este efecto ni en el estudio CONSENSUS I¹, ni en el SOLVD I³. No obstante el estudio TRACE⁷, en 1995 puso de manifiesto una reducción de un 24% ($p = 0,03$) en el riesgo de muerte súbita. No hay diferencias conocidas en el tipo de estudio (aleatorización entre 3 y 7 días postinfarto), ni tampoco en el tipo de pacientes (disfunción ventricular izquierda diagnosticada por ECO) y tampoco en el IECA (trandolapril) que constituyan una base fisiopatológica que permita explicar este efecto sobre la muerte súbita diferente de otros IECA. El estudio no es multinacional, sino que fue llevado a cabo en daneses habitantes de islas y cabe la especulación de alguna característica genética como base para este efecto diferente de un IECA sobre la muerte súbita.

Por contra, en el caso de los bloqueadores beta y considerando los tres estudios recientemente realizados en ICC²⁰⁻²² (tabla 2), se ha demostrado un efecto constante y muy importante en la reducción del riesgo de muerte súbita (carvedilol 44%, bisoprolol 44% y metoprolol 41%). La base fisiopatológica para este efecto ha sido demostrado en otro estudio realizado en pacientes con ICC que portaban un DAI, en los cuales la presencia de bloqueadores beta reducía a una quinta parte la incidencia de arritmias ventriculares malignas. Parece evidente que cualquier tratamiento que no considere la asociación de bloqueadores beta puede estar primando un tipo de muerte.

¿QUÉ NOS HAN ENSEÑADO LOS ESTUDIOS FRACASADOS?

Analizamos en este apartado aquellos estudios en que los propios autores o los propietarios de la molécula han considerado la necesidad de repetirlos.

El estudio CAST^{41,42} constituye el fracaso más fructífero que tenemos en cardiología. No fue un estudio propiamente realizado en pacientes definidos por la insuficiencia cardíaca. Se trataba de pacientes con cardiopatía isquémica y arritmias ventriculares potencialmente malignas. El objetivo era reducir la muerte súbita tratando las arritmias «ambientales». Se basaba en el concepto fisiopatológico que identificaba la arritmia maligna TV y FV como una consecuencia de las potencialmente malignas y éstas, por tanto y en último caso, como el origen de la muerte súbita en la cardiopatía isquémica («teoría arritmogénica de la muerte súbita»). El estudio se interrumpió cuando ya se había más que triplicado la incidencia de muerte súbita y se había duplicado la mortalidad por cualquier causa en los grupos de tratamiento activo con antiarrítmico. Esto ocurrió con fármacos antiarrítmicos tipo I (flecainida y encainida). La interpretación de los resultados fue fiel a la teoría arritmogénica, por lo que se realizó un CAST II con moricizina y se seleccionaron sólo aquellos pacientes en los cuales tras un período de algunas semanas se demostró que no había «arritmogénia» (durante este período, la muerte súbita fue 6 veces mayor en el grupo de tratamiento). El estudio siguió en pacientes seleccionados y se interrumpió cuando la mortalidad con moricizina estaba superando a la del grupo placebo.

Este estudio puso de manifiesto la poca utilidad que las hipótesis fisiopatológicas de cada momento pueden presentar frente a la evidencia, la poca utilidad de las bases de datos de las compañías farmacéuticas frente al estudio multicéntrico (725 pacientes seguidos durante 10 meses permitieron descubrir efectos que no se habían descrito en varios años de control en más de 3.000 pacientes) y, además, la poca utilidad de los estudios piloto (CAPS-cardiac arrhythmic pilot study).

Un estudio multicéntrico mal diseñado o mal desarrollado trae cuando menos un retraso de años en el avance de la cardiología. Esto ocurrió con los bloqueadores beta. En los años 1993 y 1994 se realizaron 2 estudios multicéntricos^{49,19} en pacientes de insuficiencia cardíaca, entre cuyos objetivos estaba la reducción del riesgo de muerte (como objetivo aislado o en combinación con otros). Los fármacos ensayados eran el bisoprolol y el metoprolol. Ambos estudios no demostraron efectos beneficiosos sobre mortalidad por cualquier causa ni sobre muerte súbita, únicamente una discreta mejoría de la mortalidad de los casos de miocardiopatía dilatada idiopática en el caso del CIBIS I con bisoprolol⁴⁹ y quedó en las «puertas» de la significación estadística para el objetivo primario (combinado de mortalidad más necesidad de trasplante), en el

TABLA 6. Ensayos en ICC

Comparación ELITE con ELITE II		ELITE		ELITE II	
Objetivo primario	Tolerancia renal			Mortalidad todas las causas	
N.º pacientes	722			3.152	
NYHA/EDAD media	II-IV / 71 a			II-IV / 73 a	
Etiología isquémica ICC	68%			80%	
% pacientes con IECA	0%			23%	
% Muerte total	Captopril	Losartán	Captopril	Losartán	
	8,7%	4,8%	10,4%	11,7%	
	p = 0,035		NS		
% Muerte súbita	Captopril	Losartán	Captopril	Losartán	
	3,8%	1,4%	7,3%	9,0%	

caso de la miocardiopatía con metoprolol¹⁹. En 1999 y en el 2000 se han repetido ambos estudios (CIBIS II y MERIT-HF)^{21,22}, con unos resultados «rotundos» beneficiosos. Las diferencias más ostensibles son el tamaño de la muestra (3 y 6 veces más) y las dosis de fármaco utilizadas (el doble en ambos casos).

Finalmente, vamos a considerar un último ejemplo en el cual creemos que lo incorrecto fue la interpretación de los resultados del estudio original. Esta interpretación, al propio tiempo que cultivaba la ilusión médica favorecía los intereses económicos del propietario. Nos referimos al estudio ELITE I⁵⁰, un estudio diseñado para conocer la «tolerancia renal al losartán», con un tamaño probablemente adecuado a dicha finalidad y más de 4 veces inferior al necesario para un objetivo primario de mortalidad. Se consideraron como probables unos resultados que reducían a la mitad la incidencia de la muerte súbita en comparación con captopril. Incluso empezaron a aparecer estudios de electrofisiología que podían explicar estos resultados. Por el contrario, el estudio ELITE II⁵¹ con un tamaño de muestra adecuado, no demostró ninguna diferencia en cuanto a mortalidad entre el captopril y el losartán (tabla 6)

¿QUÉ LES LLEGA A NUESTROS PACIENTES DE LOS ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS?

Les llega poco. Los estudios multicéntricos definen un paciente distinto al que vemos en nuestras clínicas y en nuestros hospitales; de hecho, es universalmente conocida la baja representación de ancianos de mujeres y de pacientes graves en los estudios. Con frecuencia se constata el hecho de que un sector de pacientes no ha sido adecuadamente estudiado y, por tanto, no se le pueden trasladar las conclusiones de los estudios. Recientemente este hecho se ha producido con los bloqueadores beta y la insuficiencia cardíaca severa, cuya presencia fue del 3% en los estudios de carvedilol, del 4% en el MERIT-HF y del 8% en el BEST⁵². El CIBIS

TABLA 7. Dosis de IECA al alta hospitalaria (≥ 75a)

	Nº pacientes	Dosis media (mg)	Dosis recomendada*	N.º y % con dosis recomendada
Captopril	50	25	75	12 (24%)
Enalapril	20	5	20	3 (15%)
Lisinopril	50	10	20	24 (48%)
Perindopril	50	4	4	37 (74%)

*Dosis recomendada por British National Formulary.

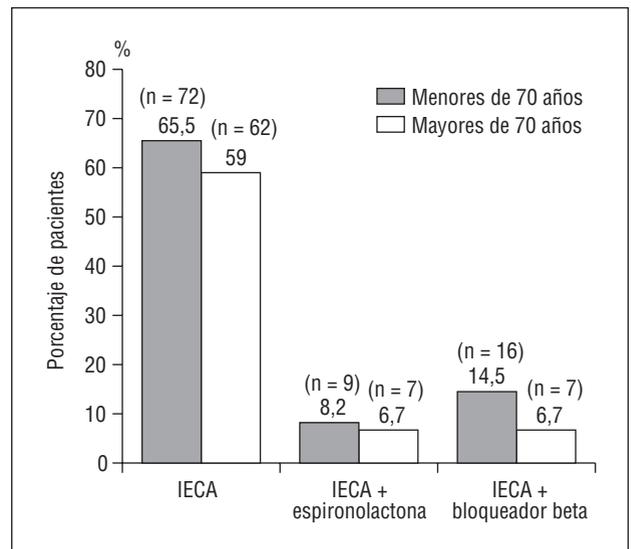


Fig. 2. Medicación específica de pacientes con NYHA > I y ecocardiogramas anormales. Los datos proceden del Improvement in Heart Failure- Capítulo español⁵⁷. Se puede constatar que incluso cuando el diagnóstico clínico de ICC sintomática ha sido «corroborado» con un registro ecocardiográfico anormal, el empleo de bloqueadores beta en nuestro país es realmente bajo, con lo que ejercemos poco control sobre los mecanismos de la muerte súbita en la insuficiencia cardíaca.

II incrementó la presencia hasta un 16% y los propietarios del carvedilol se vieron obligados a realizar un estudio específico en insuficiencia cardíaca de grado IV (Copernicus), el cual ha demostrado una reducción del riesgo de muerte de un 35% (p = 0,00014).

Otro aspecto importante es el traslado de las dosis utilizadas en los ensayos a la clínica habitual. El estudio ATLAS⁵³ demostró que el riesgo de muerte durante los 46 meses de seguimiento se reducían en un 12% (p = 0,002) con 35 mg diarios de lisinopril y nada (8%, p = 0,128) con 5 mg. Es conocido que en la clínica diaria no se utilizan las dosis recomendadas de cada fármaco y un buen ejemplo de ello se demuestra en la tabla 7, donde sólo en el caso del perindopril más de la mitad de los pacientes tomaban la dosis recomendada. Con fármacos como el captopril y el enalapril menos de un tercio de los pacientes están tomando las dosis adecuadas⁵⁴.

El grupo de Framingham publicó en 1993 un estudio de supervivencia⁵⁵ comparando ésta a lo largo 10

años tras el diagnóstico durante los períodos 1948-1974 y 1975-1988, y no se aprecian diferencias. Queda claro que 3 años es un intervalo corto para que los conocimientos que aparecieron con el V-HEFT-I y el CONSENSUS I llegaran a repercutir en la supervivencia de la población. De cualquier modo, este tipo de estudios ha desembocado en la realización de auditorias sobre cómo son diagnosticados y tratados los pacientes con insuficiencia cardíaca en las diversas entidades sanitarias de cada país.

Recientemente se ha terminado el trabajo Improvement in HF en Europa⁵⁶. En la figura 2 se puede apreciar cómo en España, en pacientes con ICC sintomática menores de 70 años y diagnosticados por ECO, están en muy pocas ocasiones siguiendo un tratamiento con bloqueadores beta⁵⁷.

CONCLUSIONES

Después de revisar los principales estudios multicéntricos dedicados al tratamiento de la ICC y que han supuesto un avance considerable en muy pocos años, tenemos que aceptar que no sabemos curar el síndrome clínico de ICC, en el mejor de los casos somos capaces únicamente de retardar su evolución, las complicaciones y la mortalidad.

Con mucha frecuencia, los estudios multicéntricos representan grupos sesgados de pacientes y son pocos los que se benefician de los conocimientos adquiridos, existiendo dificultades para la difusión de los resultados.

Finalmente, tendremos que aceptar que es el mejor método que tenemos para conseguir evidencias, si el diseño y la interpretación son correctos.

En concreto, los IECA mejoran la supervivencia, la calidad de vida, la capacidad de esfuerzo, la sintomatología y el pronóstico. Los bloqueadores beta mejoran la supervivencia, inducen estabilidad clínica, mejoran el pronóstico y reducen la muerte súbita. Los diuréticos mejoran la sintomatología y la estabilidad clínica. Son imprescindibles para que IECA y bloqueadores beta demuestren su eficacia. Los digitálicos son muy útiles para el control de la frecuencia en la fibrilación auricular y en general tiene un efecto beneficioso sobre la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida. Otros grupos farmacológicos alguna vez utilizados como inotrópicos, vasodilatadores y antiarrítmicos pueden presentar diversas acciones pero, aunque tranquilicen al médico, pueden perjudicar al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

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. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
3. 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.
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Morje LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
5. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. The effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1994; 342: 821-828.
6. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B and the SMILE investigators. The effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 332: 80-85.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
8. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systemic overview of individual data from 100.000 patients randomised trials. *Circulation* 1998; 93: 2202-2212.
9. Yusuf S, Sleight P, Poque J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
10. Swerdlberg K, Kjekshus J, Snappm S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20: 136-139.
11. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril of life expectancy of patients with reduced left anterior function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group Trandolapril Cardiac Evolution. *Lancet* 1999; 354: 9-12.
12. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
13. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
14. Guppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarcto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
15. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13.634 patients with suspected acute myocardial infarction: intensive report from The Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-687.
16. Waagstein F, Hjalmarson A, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effect of prazosin. *Br Heart J* 1974; 36: 1109-1113.
17. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnanskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1026.
18. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; I: 1374-1379.

19. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA et al. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.
20. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
22. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagenberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalisations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-1302.
23. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwan J, Poole Wilson PA, Sutton GC et al. Double blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; 2: 709-711.
24. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting-enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]) *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.
25. Cosin J, Dfaz J. Effects of type of diuretic on mortality in patients with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21 (Supl): 296.
26. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK et al, on behalf of the PROVED Investigators Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962.
27. Packer M, Gheorghiadu M, Young JB, Constantini PJ, Adams KF, Cody RJ et al, for the Radiance Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
28. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
29. Lewis BS, Rabinowitz B, Schelesinger Z, Caspi A, Markiewicz W, Rosenfeld T et al. Effect of isosorbide-5-mononitrate on exercise performance and clinical status in patients with congestive heart failure. Results of the Nitratos in Congestive Heart Failure (NICF) Study. *Cardiology* 1999; 91: 1-7.
30. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiadu M, Uretsky BF, McNulty SE et al. A randomized controlled trial of epoprosterol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan Interventional Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44-54.
31. Packer M, Ronleau JL, Swedberg KB, Cohn J, Zische SM, Young JB et al, and the PROFILE Investigators. Effect of Florequinan on survival in chronic heart failure: preliminary results of the PROFILE Study. *Circulation* 1988; 4: 1610.
32. Anderson JC. Hemodynamic and clinical benefits with intravenous milrinone in severe chronic heart failure: results of a multicenter study in the United States. *Am Heart J* 1991; 121: 1956-1964.
33. Girbes AR, Zijlstra JG. Ibopamine and survival in severe congestive Heart failure: PRIME II. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
34. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
35. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The Effect of Diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-392.
36. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 331-401.
37. The Israeli Sprint Study Group. Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT). A randomised intervention trial of Nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988; 9: 354-364.
38. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al. Effect of amlodipine on mortality and morbidity in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
39. Cohn J, Zische SM, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H et al. Effect of calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril V-HEFT III. *Circulation* 1997; 96: 856-863.
40. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, Elkayam U, Geltman EM, Greenberg B et al. Effect of mibefradil a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure. The MACH-I study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000; 101: 758-764.
41. Pratt CM, Moya LA. The cardiac arrhythmia suppression trial: background, interim results and implications. *Am J Cardiol* 1990; 65: 20B-29B.
42. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
43. Julian DG, Camm AJ, Fangin G, Janse M, Muñoz A, Schwartz PJ et al. Randomized trial on effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
44. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and symptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
45. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with oral d-sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
46. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen L, Kober L, Sandoe E, Egstrup K et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-865.
47. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The department of veterans affairs CHF-STAT investigators. *Circulation* 1998; 98: 2574-2579.
48. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
49. CIBIS Investigators and Committees. A randomised trial of b-blockade in heart failure, the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
50. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomized trial of losartan vs captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747-752.
51. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. 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: 1582-1587.
52. The BEST steering committee. Design of the b-blocker Evaluation Survival Trial (BEST). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1220-1223.
53. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM et al. Comparative effects of low and high

- doses of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor, lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.
54. Farnsworth A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: target dose prescription in elderly patients. *Letters to the editor. Age Ageing* 1998; 27: 653-659.
 55. 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.
 56. The Study Group on Diagnosis of Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 139-144.
 57. Cosín J, Balle P, Barrios V en nombre de los Investigadores del capítulo español del Improvement of Heart Failure. Improvement of Heart Failure (Programa para mejorar la evaluación y el manejo de la Insuficiencia Cardíaca). Capítulo Español. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53 (Supl 2): 61.