

Insuficiencia cardíaca: marcadores pronósticos de mortalidad

A. CORTINA, R. CORTINA

Universidad de Oviedo. Servicio de Cardiología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

La Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) es un síndrome (1) con síntomas y signos que reflejan una amplia variedad de alteraciones fisiopatológicas de base, entre las que figuran la miocardiopatía congestiva, el infarto de miocardio, la hipertensión arterial (2), etc. La causa inicial es, fundamentalmente, una alteración cardíaca que afecta a la función sistólica y/o diastólica (3) de donde parte una señal de error que causa, al final, un cuadro neurohumoral y renal que da pie a la expansión del volumen sanguíneo, al edema y a los cambios humorales propios de la insuficiencia cardíaca congestiva (1), que una vez desarrollada presenta una gran mortalidad a pesar de los avances de la terapéutica médico-quirúrgica moderna (1, 4).

Pocos pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un buen pronóstico y los diferentes ensayos clínicos muestran una mortalidad, a los 6 meses, que varía entre el 5% y el 60% (5), dependiendo de la severidad de la insuficiencia cardíaca. Por ello, en este artículo intentamos analizar los marcadores de mortalidad, a los que hoy se da más importancia, entre los que figuran como de mayor valor predictivo, dentro de un análisis unifactorial, los siguientes: la edad y sexo (6, 7), el grado funcional y la duración de los síntomas (8-12), la sintomatología concomitante como la angina o el síncope (13-15), la medicación a la que están sujetos (16-18), el grado de cardiomegalia (19, 20), la bioquímica, muy especialmente la hiponatremia (21, 22), los análisis hematológicos (23, 24), la actividad neuroendocrina, tratamiento con IECAs, así como el péptido natriurético auricular (25, 26), niveles de

aldosterona (27), de endotelina y noradrenalina (28-30), y por último las citoquinas (31,32). Importa, también, la información del ECG, de una manera especial la fibrilación auricular, los bloqueos y arritmias ventriculares (33-37), los datos del ecocardiograma (38, 39), de la medicina nuclear (40), los niveles alcanzados en el test de ejercicio, los índices hemodinámicos en reposo y ejercicio (8,41-43), la arteriografía coronaria (44) y, en determinados casos, la biopsia cardíaca.

El problema de estos marcadores pronósticos es que, además de comprender una gran cantidad de variables implicadas en el pronóstico, pocas de ellas tienen capacidad predictiva de una manera consistente (45) y, lo que es peor, carecemos de estudios con suficiente número de pacientes y seguimiento adecuado como para poder hacer análisis multifactoriales.

Es por ello por lo que en este estudio nos vamos a reducir al análisis de los datos más importantes que agrupamos en cuatro apartados:

- 1) Determinantes clínicos y hemodinámicos.
- 2) Determinantes neurohumorales.
- 3) Determinantes eléctricos.
- 4) Determinantes biológicos.

DETERMINANTES CLÍNICOS Y HEMODINÁMICOS

Por lo que se refiere a los determinantes clínicos y hemodinámicos, es de interés señalar los resultados

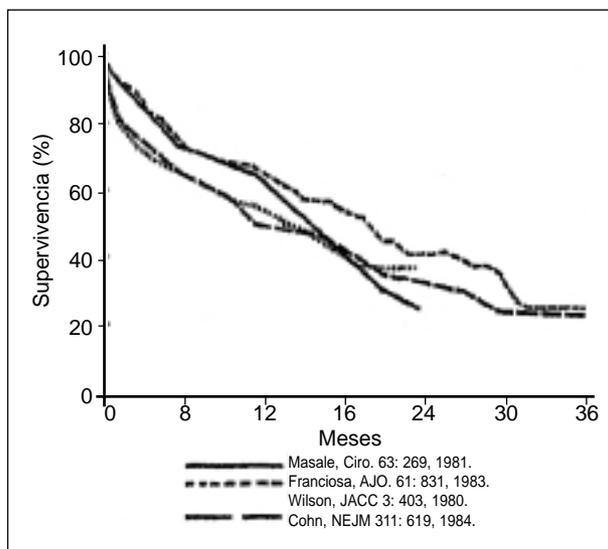


FIG. 1. Curvas de supervivencia de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca congestiva avanzada. Al tratarse de pacientes en estado terminal, la evolución es mala.

del estudio prospectivo realizado por Likoff en Filadelfia (46), que evalúa en 201 pacientes con insuficiencia cardíaca (todos ellos con miocardiopatía dilatada o cardiopatía isquémica), la importancia de los diversos parámetros que habitualmente se recogen en este tipo de patología, para ver cuáles son los que más influyen en la mortalidad. Se trata de un estudio de 28 meses de duración, con una edad media de 62 ± 10 años, en el que el 60% de los pacientes presentaban cardiopatía isquémica con corazón dilatado, y dos tercios estaban en grado funcional II-III. De las 15 variables analizadas, empleando el modelo de Cox, se encontró que tenían valor independiente y eran predictores de riesgo de mortalidad: la fracción de eyección, el consumo máximo de oxígeno tras el ejercicio y la cardiopatía isquémica (probablemente por isquemia añadida la ICC de base). Por otra parte, la asociación de un consumo de oxígeno máximo bajo y la presencia de un tercer tono con cardiomegalia y cardiopatía isquémica como base etiológica, eran los mejores predictores de riesgo de muerte a corto plazo, lo que está también de acuerdo con otras publicaciones (15, 47, 48).

En este grupo la mortalidad fue del 24 y 36% a los 6 meses y al año, en contraposición con la del grupo de bajo riesgo que fue del 5 y 10% respectivamente.

Como cada día disponemos de más información pro-

porcionada por la "hemodinámica incruenta", es decir, de datos procedentes de Eco-doppler, no podemos dejar de señalar, el valor de la disfunción sistólica/diastólica, del grado de hipertensión pulmonar (38, 43), de la presencia de insuficiencia mitral, de trombos en ventrículo izquierdo que siempre se asocian con un peor pronóstico (5).

La valoración de la fracción de eyección del VI y también del VD medidas en reposo y en ejercicio mediante medicina nuclear (40), tiene un importante papel pronóstico y puede ser empleado como marcador (5), sobre todo cuando se pone en relación con el consumo de oxígeno.

No obstante, el test de ejercicio, el test de la distancia caminada a los 6 minutos (41) y sobre todo, el pico máximo del consumo de oxígeno, tienen un importante valor pronóstico. El pico máximo de consumo de oxígeno entre 10 y 16 $\text{ml/kg}^{-1} \cdot \text{minuto}^{-1}$ separa un grupo de alto, medio y bajo riesgo (5, 19).

DETERMINANTES NEUROHUMORALES

Con referencia a los determinantes neurohumorales, en otro trabajo similar, realizado por Cohn (49), en el que se hace un estudio prospectivo de la supervivencia en una serie de 139 pacientes con insuficiencia cardíaca grave, llega a conclusiones parecidas en cuanto a los determinantes clínicos y hemodinámicos, señalando como predictores de riesgo univariado la fracción de eyección y el pico de consumo de oxígeno durante el ejercicio máximo, pero subraya además el papel de otros determinantes neurohumorales, fundamentalmente los niveles de noradrenalina. Por todo ello, parece que la función ventricular y la tolerancia al ejercicio, pero también la activación del sistema simpático, tienen un valor pronóstico independiente en la ICC.

Es de notar que cada uno de estos predictores con valor pronóstico independiente representa, en parte, cada uno de los diferentes aspectos del síndrome de ICC.

En todo caso, este estudio y otras publicaciones refuerzan los determinantes clínicos y hemodinámicos y añaden además un nuevo predictor con base en lo neurohumoral, como son los niveles de noradrenalina (25, 29, 48).

Al igual que ocurre con la activación del sistema ner-

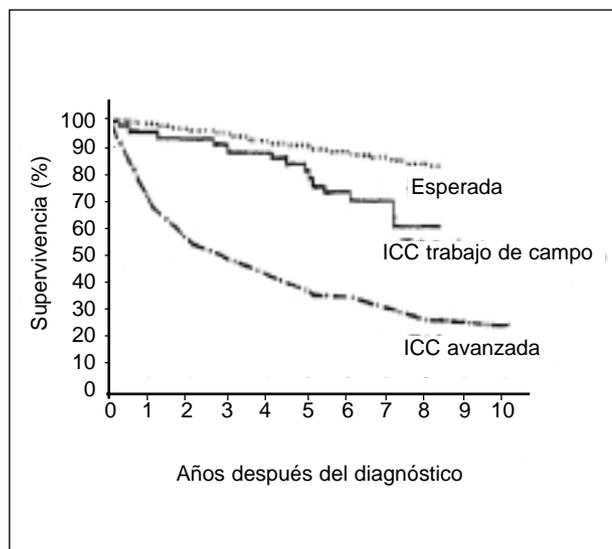


FIG. 2. Curvas de supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca incipiente basadas en trabajo de campo. Comparadas con la de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada la evolución es mucho mejor.

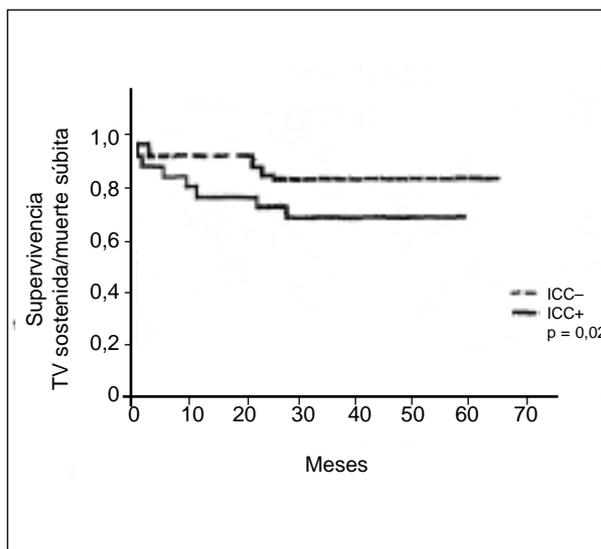


FIG. 3. Curvas de supervivencia de los pacientes con taquicardia ventricular sostenida con y sin insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tienen una más baja supervivencia por presentar mayor número de muertes súbitas.

vioso simpático sucede con la renina-angiotensina, que por lo que a supervivencia se refiere son predictores de mal pronóstico en la ICC. De hecho, se acepta hoy día que la activación de los sistemas vasoconstrictores neurohumorales ocurren fundamentalmente en la ICC avanzada, y es justamente la activación del sistema renina-angiotensina uno de los factores responsables de la hiponatremia, que como es sabido se presenta en los periodos terminales de la enfermedad. En todo caso no está dilucidado si estos factores reflejan una situación terminal, están influenciados por dosis de diuréticos mayores de 80 mg/día, por la hiponatremia (5, 16-18) o si juegan de por sí un papel de predictores con valor independiente. Parece que es justamente en este tipo de enfermos en los que más pueden influir los inhibidores de la ECA prolongando la vida. Este trabajo inicial ha sido confirmado por los posteriores ensayos con IECAs, aldosterona y betabloqueantes (25, 50-54).

Cabe suponer, además, que el péptido natriurético auricular, con acción natriurética, vasodilatadora (26, 29) y supresora del sistema renina-angiotensina, tenga también un cierto significado en la ICC (48). De hecho, los resultados de CONSENSUS (4) y algunos otros (26) parecen indicar que la disfunción del VI se asocia a elevación del PNA.

Hemos presentado los resultados de una serie de trabajos, en su mayor parte prospectivos, generalmente en casos con insuficiencia cardíaca avanzada y tratados hospitalariamente, lo que puede implicar sesgos (fig. 1). En este sentido, deben de servir de modelo los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo con los residentes de la zona de Minnesota, Olmsted Country, en los que tratan de comparar la supervivencia y la historia natural de la Miocardiopatía Dilatada, tomando a los pacientes desde el inicio y sin sesgos, comparándolos con los resultados previamente publicados en los grupos de estudio realizados en el área de la Clínica Mayo (fig. 2). Por el momento, sólo señalar que hay una dramática diferencia en la supervivencia entre el grupo de trabajo de campo, y por tanto no sesgado, y el grupo hospitalario. No cabe duda de que estudios similares han de realizarse en pacientes con ICC de otras etiologías.

DETERMINANTES ELÉCTRICOS

La asociación entre arritmias ventriculares y supervivencia es objeto de estudio de los últimos años, dado que un 45% de las muertes por ICC son súbitas, posiblemente en relación con taquicardia ventricular sosteni-

da o fibrilación ventricular. No obstante, en este campo existen aún muchas lagunas por aclarar. En primer lugar, las arritmias ventriculares, al menos las no sostenidas, son muy frecuentes en la ICC (55, 56), presentándose hasta en un 80% de los pacientes, y no se conoce bien su variabilidad espontánea, ni su significado ni el beneficio de controlarlas médicamente (48).

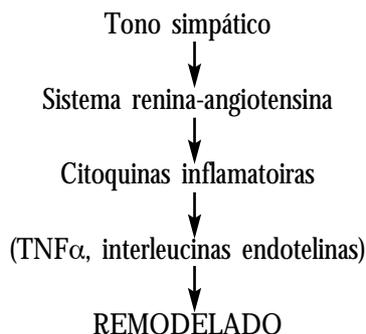
En la figura 3 se muestra el efecto de los extrasístoles y taquicardia ventricular sostenida sobre la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca que es significativamente mayor que en los pacientes sin insuficiencia cardíaca. Las taquicardias ventriculares sostenidas son por tanto un marcador pronóstico de primer orden en la ICC (37).

Por otra parte, la mayoría de las arritmias ventriculares graves se acompañan de pocos síntomas y, sin embargo, pueden desencadenar la muerte súbita y además tampoco se conoce bien el mecanismo fisiopatológico que la produce. Asimismo, aunque se acepte por todos el efecto de las arritmias en la ICC como factor pronóstico independiente, parece que están más relacionadas con la mortalidad global que con la muerte súbita, máxime cuando existe dispersión del QT (35).

Por último, si bien es cierto que todos estos predictores antes analizados tienen particular valor en el pronóstico de la ICC grave, también ocurre, como ha demostrado Gradman, que son extrapolables (excepción hecha de las alteraciones neuroendocrinas, que sólo están alteradas en la ICC grave) a la insuficiencia cardíaca leve o moderada (57).

MARCADORES BIOLÓGICOS

En los últimos años se ha despertado un gran interés por las citoquinas cuya sobreexpresión podría estar implicada en la patogenia de la insuficiencia cardíaca según el siguiente esquema:



El término citoquinas se aplica a un grupo de moléculas proteicas de bajo peso molecular (15-30 Kd) que son secretadas por las células como respuesta a una diversa variedad de estímulos y que son marcadores de la inmunidad y de la inflamación (31, 32, 58). En la ICC se encuentran dos clases diferentes de citoquinas: vasoconstrictoras tales como la endotelina y citoquinas vasodilatadoras como el TNF α y las interleucinas (que aumentan como resultado de una respuesta biológica ante la activación inmune o inflamatoria).

En todo proceso de inflamación hay además una serie de moléculas que regulan la interacción célula a célula, denominadas moléculas de adhesión, de las que existen varias familias, entre las que se encuentran las selectinas y las integrinas como son la ICAM-1 (moléculas de adhesión intercelular) y la VCAM-1 (moléculas de adhesión vascular) que se encuentran alteradas en la ICC (30, 50).

La endotelina es un conocido ejemplo de una citoquina con efectos nocivos en la ICC como lo demuestra el hecho de que el bloqueo del receptor A de endotelina hace mejorar la supervivencia en la insuficiencia cardíaca (28, 30).

El TNF α es otra citoquina que se produce en el miocardio en fallo provocando un efecto inotrópico negativo y/o apoptosis al unirse al receptor TNFR1 (60).

La interleucina-6 es otra citoquina capaz de mediar una respuesta doble, inmune e inflamatoria. Se encuentra alterada en la insuficiencia cardíaca produciendo pérdida de la masa muscular. Su elevación es paralela al grado de deterioro funcional de la NYHA. Las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 están implicadas en la misma cadena de actuación. Como hemos señalado, las citoquinas, al igual que las neurohormonas, acentúan el deterioro del remodelado cardíaco. Existen poca dudas de que las citoquinas ejercen su acción nociva en el miocardio a través de óxido nítrico, siendo también estimuladas por los receptores AT $_1$ de la angiotensina II (59).

Por las razones antes dichas, las citoquinas elevadas pueden servir de marcadores pronósticos de mortalidad en la insuficiencia cardíaca (61).

CONCLUSIONES

En conclusión, se ha analizado un cierto número de factores o predictores que pueden tener importancia

para valorar la supervivencia de los pacientes con ICC. El grado funcional, o mejor la capacidad de ejercicio estimada por el consumo de oxígeno máximo, la función ventricular, la cardiomegalia, la fracción de eyección, los niveles de noradrenalina en sangre, así como la actividad renina-plasmática, la hiponatremia y el aumento de las citocinas tienen un importante papel pronóstico. Por otra parte, los pacientes con ICC avanzada debida a enfermedad coronaria parecen tener una peor evolución que los afectos de miocardiopatía.

El papel de las arritmias es un problema complejo aún no bien resuelto, que parece tener un valor predictor independiente de mortalidad. Todo intento por identificar los factores que puedan influir en el pronóstico de la ICC tiene un doble valor: uno para poder hacer mejor la toma de decisiones en el manejo de los enfermos, sobre todo de cara al trasplante y otro para hacerlos profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de este importante síndrome de la ICC.

BIBLIOGRAFÍA

- Harris P. Congestive cardiac failure: central role of the arterial blood pressure. *Br Heart J* 1987; 58: 190-203.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446.
- Gaach WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 276-280.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-1435.
- Cowburn PF, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 696-710.
- Mendes LA, Davidoff R, Cupples LA, et al. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. *Am Heart J* 1997; 134: 207-12.
- Bedford PD, Caird FL. Congestive heart failure in the elderly. *Q J Med* 1956; 25: 407-11.
- Van den Broek SA, Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, et al. Comparison between New York Heart Association Classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 359-363.
- Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *Jnl Heart Lung Transpl* 1993; 12: 756-765.
- Johnson G, Carson P, Francis GS, Cohn JN. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on the reduction of mortality by enalapril: Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of heart failure (v-HeFT II). *Circulation* 1993; 87:V132-139.
- Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA, et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristic and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1192-1197.
- Warner-Stevenson L, Fowler MB, Schoedre JS, et al. Poor survival of patients with idiopathic cardiomyopathy considered too well for transplantation. *Am J Med* 1987; 35: 871-876.
- Bart BA, Shaw LK, McCants CB, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1002-1008.
- Fruhwald FM, Eber B, Schumacher M. Syncope in dilated cardiomyopathy is a predictor of sudden cardiac death. *Cardiology* 1996; 87: 177-180.
- Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, et al. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-836.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
- Clinical Quality Improvement Network Investigators, CQINSG. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156:1669-1673.
- Cleland JGF, Bristow M, Erdmann E, et al. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J* 1996; 17: 1629-1639.
- Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87: V15-V115.
- Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, et al. 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: 303-310.
- Dargie HJ, Cleland JGF, Leckie BJ, et al. Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75: IV-98-IV-107.
- Gottlieb SS, Baruch L, Kukin ML, et al. Prognostic importance of serum magnesium concentration in patients with CHF. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 827-831.
- Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Effect of antiplatelet agents on survival in patients with left ventricular systolic dysfunction (Abstr). *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-665-I-666.
- Haber HL, Leavy JA, Kessler PD, et al. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 324:353-358.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
- Hall C, Kjekshus J, Eneroth P, et al. The plasma concentration of N-terminal proatrial natriuretic factor ANF is related to prognosis in severe heart failure. *Clin Cardiol* 1994; 17: 191-195.

27. Takahisa Y, Tsuyoshi S, Hisakazu O, et al. Plasma Aldosterone level is an independent predictor of poor prognosis in patients receiving espirolactone with mild to moderate congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100.
28. Shuichi S, Ichiro S, Riyuichi A, et al. Endothelin 1 induces expression of fetal genes through the interleukin-6 cytokine family in cardiac myocytes. *Circulation* 1999; 100.
29. Madsen BK, Keller N, Christiansen E, et al. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. *Cardiac Failure* 1995; 1:207-216.
30. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, et al. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 803-808.
31. Kesavan SH, Karla K, Yukihiro S, et al. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 1997; 12:218-223.
32. Deswal A. Cytokines as predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;100.
33. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, et al. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: The V-HeFT studies. *Circulation* 1993; 87: VI102-VI110.
34. Schoeller R, Andresen D, Buttner, et al. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 720-6.
35. Barr CS, Naas A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343:327-329.
36. Massie BM, Podrid PJ, Hendrix GH, et al. Does asymptomatic worsening of arrhythmia predict sudden death in heart failure? Evidence for clinically significant proarrhythmia during milrinone therapy (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 78.
37. Gomes JA, Metha D, Ip J, et al. Predictors of long-term survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997; 79:1054-1060.
38. Wong M, Johnson G, Shabetai R, et al. Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure: Veterans Affairs Cooperative Studies V-HeFT I and II. *Circulation* 1993; 87:V165-170.
39. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-2779.
40. Gioia G, Powers J, Heo J, et al. Prognostic value of redistribution tomographic thallium-201 imaging in ischaemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 759-762.
41. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:367.
42. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of haemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction < 20% secondary to ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1343-1354.
43. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 48-54.
44. Christakis GT, Weisel RD, Fresmes SE, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:183-1092.
45. Cohn JN. Prognostic factors in heart failure: poverty amidst a welth of variable. *J Am Coll Cardiol* 1998;14:571-572.
46. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-638.
47. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen T, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients refered for cardiac transplantation evaluation. *Circulation* 1997; 95:2660-7.
48. Cortina A. Congestive cardiac failure. Concept. Extent of the Problem and Natural History. In Cortina A, ed *Congestiva cardiac failure*. Barcelona Pa. Prous Editors 1192: 12.
49. Cohn JN, Rector T. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25-30A.
50. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
51. Pfeffer MA on behalf of the survival and ventricular enlargement (SAVE). *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
52. Randomized Aldactone Evaluation Study Group (RALES) investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-719.
53. Waagesteing, Bristow MR, Swedberg R, et al. Beneficial effects of metoprolol in dilated cardiomyopathy study (MDC). *Lancet* 1993; 342:1441-1446.
54. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. Effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
55. Olshausen KV, Steinen U, Math D, et al. Long term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;61:146-151.
56. Gomes JA, Mehta D, Ip J, Winters SL, et al. Predictors of long-term survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;79:1054-1060.
57. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *Am J Cardiol* 1989;14:564-570.
58. Hasper D, Hummel M, Kleber, et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:761-765.
59. Tsutamoto T, Waada A, Maeda K, et al. Angiotensin II Type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor Alpha, Interlukin -6 ad Soluble Adhesion Molecules in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:714-721.
60. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-1486.
61. Braunwald E, Bristow MR. Congestive Heart failure: Fifty years of progress. *Circulation* 2000;102:IV14-IV23.