

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el mundo real. Una propuesta de monitoreo. Aplicación de terapias recomendadas

CARLOS H. SOSA¹, GIANNI TOGNONI²

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome de enorme importancia epidemiológica en términos de incidencia/prevalencia, morbimortalidad y gastos generados a la salud pública. Ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados han puesto en evidencia la eficacia de los betabloqueantes (BB) y los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) en el tratamiento de esta entidad. Sin embargo, estudios observacionales demostraron que, en diferentes escenarios de la práctica clínica, el beneficio de los ensayos clínicos aleatorizados no siempre se traslada a los pacientes (menos del 50% de pacientes elegibles con IC reciben estos fármacos en cuidados ambulatorios). La dificultad para la transferencia de las evidencias constituye un desafío que no debe subestimarse. Los pacientes con IC son altamente seleccionados en los ensayos clínicos y difieren de aquellos en la comunidad, por lo que los médicos pueden no generalizar los resultados a subgrupos no comprendidos en los ensayos clínicos aleatorizados. El desarrollo de ensayos poblacionales y estudios observacionales a partir de amplias redes colaborativas, como metodología para introducir terapias eficaces, además de obtener otros datos farmacoepidemiológicos que necesitamos para cuidar a nuestros pacientes (ejemplificada por el estudio BRING-UP), surge como una respuesta atrayente para minimizar este problema. El cuadro de la IC se expone en continuidad con una propuesta de trabajo colaborativo, para involucrar instituciones médicas de una región de la Argentina, y establecer programas de monitoreo de ésta y otras cuestiones epidemiológicas largamente inexploradas. *REV ARGENT CARDIOL* 2000; 68: 441-448.

Palabras clave Insuficiencia cardíaca - Tratamiento - Ensayos clínicos aleatorizados

INTRODUCCION

El surgimiento de los grandes ensayos clínicos ha revolucionado la terapéutica cardiovascular de las últimas décadas. Junto con los metaanálisis y guías/consensos constituyen la base racional para implementar un tratamiento. (1-3)

Sin embargo, numerosas observaciones, en diferentes marcos, han mostrado que el beneficio de las intervenciones no siempre se traslada desde los ensayos clínicos hacia los pacientes. (4-9) Se han mencionado múltiples factores como condicionantes de esta situación y finalmente ésta puede traducirse en una reducción del impacto esperable en la comunidad sobre la morbimortalidad. (10-12)

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca constituye, quizás, uno de los ejemplos más dramáticos en los últimos años, si se tiene en cuenta su importancia epidemiológica, como puede expresarse en términos de incidencia/prevalencia, morbimortalidad y gastos generados a la salud pública. (13-16)

El objetivo de este trabajo es doble: en primer lugar, revisar el problema de la transferencia a la práctica clínica de los recursos farmacológicos más eficaces en este síndrome y, seguidamente, presentar una propuesta de trabajo colaborativo que puede involucrar instituciones médicas de una región de la Argentina, para establecer programas de mo-

¹ Jefe de la Unidad Coronaria del Hospital Escuela José F. de San Martín, Corrientes

² Coordinador del Departamento de Investigación Cardiovascular. Instituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Italia
Trabajo recibido para su publicación: 5/2000 Aceptado 6/2000

Dirección para separatas: Dr. C. H. Sosa, Rivadavia 1250, (3400) Corrientes, Argentina - Tel.: 03783 430113 - Fax: 03783 426882

Tabla 1
Implicaciones del uso de IECA en pacientes con disfunción ventricular

	N	Mortalidad - n (%)		RR (mortalidad)	M/H/IM o AI prevenidos cada 1.000 pacientes tratados 3 años
		IECA	Placebo		
SOLVD-T	2.569	452 (35%)	510 (40%)	16% (p < 0,005)	50/200/40
SOLVD-P	4.228	313 (15%)	334 (16%)	8% (ns)	10/65/35

M: Muertes. H: Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. IM o AI: Infarto de miocardio o angina inestable. ns: No significativo. N: Cantidad de pacientes.

nitoreo de ésta y otras cuestiones epidemiológicas largamente inexploradas.

RESULTADOS DESDE LOS ENSAYOS

Hoy en día está firmemente establecido que los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) y los betabloqueantes (BB) pueden modificar de manera favorable el curso de la insuficiencia cardíaca (IC). Desde hace varios años, 4 ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los IECA en el tratamiento de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática, evidenciada por una reducción significativa en la mortalidad (del 15% al 27%, excepto para el SOLVD-P [Studies of Left Ventricular Dysfunction Prevention]), el ritmo de hospitalizaciones y la progresión del síndrome. (17-20) Resultados similares se observaron en pacientes con disfunción ventricular izquierda después del infarto agudo de miocardio (IAM). Los estudios SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Trial), SOLVD y AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy) sugieren, además, una disminución de los eventos isquémicos: IAM, angina inestable o necesidad de revascularización. (21, 22) La magnitud e importancia del efecto de los IECA en la IC se puede resumir señalando que por cada 1.000 pacientes tratados se evitarán 50 muertes, 40 anginas inestables o infartos y 200 rehospitalizaciones (Tabla 1). (23, 24)

Los BB, en cambio, han adquirido relevancia más recientemente. Por encima de 20 estudios clínicos controlados, aleatorizados, que involucraron a alrededor de 10.000 pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, leve/moderada, y al menos 2 metaanálisis sustentan su empleo como fármaco de primera línea para el tratamiento de la IC. (25-32)

El carvedilol, un fármaco de tercera generación, con propiedades vasodilatadoras (por acción bloqueante alfa) y actividad antioxidante en modelos experimentales, soporta la hipótesis de efectos beneficiosos adicionales. Sin embargo, los resultados de dos grandes ensayos, MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) y CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), concluyeron que también se obtiene una reducción significativa de la mortalidad cuando se adiciona metoprolol o bisoprolol al tratamiento de la IC, lo cual sugiere que la eficacia de un betabloqueante puede depender fundamentalmente de su propiedad común más difundida (Tabla 2).

RESULTADOS EN LA PRACTICA CLINICA

Estudios observacionales que han registrado el uso de IECA en la práctica clínica, aun varios años después de los ensayos que demostraron su eficacia, muestran su baja utilización y el amplio campo para trabajar sobre este problema (Tabla 3). (33-43)

Tabla 2
Betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

	n	% Mortalidad		
		Betabloqueantes	Placebo	RR (p)
MDC	383	11,9%	10,1%	+19% (ns)
CIBIS I	641	16,6%	20,9%	-20% (ns)
ANZ	415	9,7%	12,5%	-23% (ns)
US Multicentre	1.094	2,4%	7,1%	-65% (< 0,0001)
RESOLVD	769	3,7%	8,1%	-54% (< 0,057)
CIBIS II	2.639	11,8%	17,3%	-35% (< 0,0001)
MERIT-HF	3.991	7,2%	11,0%	-34% (< 0,0009)

MDC: Metoprolol Dilated Cardiomyopathy Trial. CIBIS: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. ANZ: Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group Trial. RESOLVD: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Study. US Multicentre: US Carvedilol Heart Failure Study Group Trial. MERIT-HF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure. ns: No significativo. N: Cantidad de pacientes.

Tabla 3
Uso de IECA en diferentes ámbitos de la práctica clínica

Estudio	Tiempo de evaluación	Ambito	Edad media de la población	Utilización de IECA (%)	Variables asociadas con el uso de IECA
Clarke K	1992	Primary Care	76	17	—
Mair FS	1994	Primary Care	-	38†	—
Stafford RS	1994	National Ambulatory Medical Care	-	31	Tratamiento por cardiólogos Sexo M. Región Mid West
Philbin EF	1992	Community Hospitals	75	51	Bajo nivel de creatinina Fracción de eyección deprimida Menor uso de otros vasodilatadores
Clinical Quality Improvement Network Investigators	1992/1993	Hospital - Acute Care Patients	-	53	Sexo M Edad < 70
Bart B	1992/1993	Tertiary Medical Center	68	76‡	Fracción de eyección deprimida Bajo nivel de creatinina sérica Menor índice de comorbilidades
The Large State Peer Review Organization Consortium	1993/1994	Hospitalized Medicare Patients	78	73 [†]	Edad < 75 Bajo nivel de creatinina sérica Fracción de eyección deprimida
SEOSI Study	1994	Network Hospital Cardiology Units	67	63,5	—
Hillis GS	1995	University Teaching Hospital	71	73,2 [†]	Tratamiento por especialista Edad < 70
Estudio CONAREC VI	1996/1997	Hospitales - Unidades Cardiológicas	65	69	—
IN-CHF	1998	Network Hospital Cardiology Units	63	82	Edad < 70. Sexo M Fracción de eyección deprimida Clase funcional I-II

† Después de excluir pacientes con eventos adversos y/o contraindicaciones.

‡ Después de excluir pacientes con fracción de eyección > 0,45.

[†] Después de excluir pacientes con eventos adversos, contraindicaciones y fracción de eyección > 0,40.

El análisis de este cuadro se puede resumir como sigue:

a) En un ámbito de cuidados primarios o ambulatorios, los datos de prescripción están por debajo del 50%. (33-35)

b) Todavía, un 20%-30% de pacientes dejan los hospitales sin IECA en su lista de medicamentos, luego de excluir contraindicaciones, intolerancias o situaciones en las cuales el tratamiento puede no ser apropiado (p. ej., estenosis aórtica). (36-42)

c) Los enfermos ancianos, de sexo femenino, creatinina sérica elevada y alta fracción de eyección, son subtratados más frecuentemente.

d) Un 30%-50% de aquellos tratados con IECA reciben dosis inferiores a las empleadas en los ensayos clínicos. (12, 42)

e) Parece que los especialistas prescriben más IECA que los médicos generalistas, pero los pacientes tratados por especialistas tienden a ser más jóvenes (edad media: 66 *versus* 72 años). (36, 44) En igual sentido, se observa un mayor rendimiento de prescripción en ámbitos de unidades cardiológicas que paralelamente

evidencian una media de edad y un porcentual de mujeres bajos en sus poblaciones. (39, 41, 42)

Los BB han sido largamente subutilizados en pacientes después del infarto agudo de miocardio, sobre todo cuando está presente algún grado de disfunción ventricular. Existen pocos datos en el marco de enfermos con IC y estos escasos registros indican que menos de la mitad de los candidatos elegibles para esta terapia de acuerdo con recomendaciones actuales estarían recibiendo sus potenciales beneficios. (42)

ENSAYOS VERSUS PRACTICA GENERAL

Los ensayos clínicos ahora están mostrando información confiable y son modelos de cómo se debe producir el conocimiento. La dificultad de transferir sus resultados a la práctica general ha generado un *stop* que no debe ser mirado como un problema menor, sino que debe impulsar la búsqueda de nuevas respuestas. (45)

La generalización de resultados de un ensayo tiene que ver con el grado de semejanza entre pacientes aleatorizados y aquellos que se encuentran en la

práctica clínica. Una selección cuidadosa de pacientes sólo permite ingresar al ensayo al 10% a 30% de aquellos que asisten para ser evaluados por IC. (46) Esto resulta habitualmente en una muestra de enfermos más jóvenes, de sexo predominantemente masculino, baja presencia de comorbilidades y enfermedad menos severa. Estos datos contrastan con aquellos que llegan desde investigaciones de incidencia/prevalencia en la comunidad. El estudio Framingham demostró que la prevalencia de IC aumenta significativamente con el avance de la edad (8 casos/1.000 entre 50-59 años *versus* 66 casos/1.000 entre 80-89 años). Datos epidemiológicos recientes señalan que también la incidencia es del 1,2 por mil y del 7,4 por mil entre 55-65 años y 75-85 años, respectivamente. Más del 80% de nuevos casos ocurren en el grupo etario mayor de 65 años, que representa un poco menos del 20% de la población investigada. (47) Los estudios en la comunidad, aunque difieren en aspectos metodológicos y tasas de prevalencia o incidencia, son coherentes en la demostración de que los pacientes con IC tienen una edad media cercana a 75 años y similar frecuencia en ambos sexos. (15, 16, 33, 48) Por otra parte, la falla cardíaca del anciano puede manifestarse como un síndrome con características particulares: mayor frecuencia de comorbilidades, disfunción diastólica y *clearance* renal alterado, mayores dificultades diagnósticas y múltiples terapias.

Así, los ensayos no reflejan necesariamente el "mundo real" de pacientes con IC y esto introduce dificultades en la transferencia de sus evidencias. La observación desde la práctica general de que variables como edad > 70 años, sexo femenino, alta fracción de eyección, creatinina elevada y mayor índice de comorbilidades en múltiples ámbitos son indicadores de pobre prescripción parecen apoyar esta apreciación, lo cual significa que los médicos tienen dificultades para tratar con IECA a pacientes no comprendidos adecuadamente en los ensayos clínicos.

Otra consideración importante es el hecho de que patrones de adherencia a un fármaco o a su prescripción tienen que ver con la organización sanitaria, la cultura, el mercado y la educación de un país o región. Estos factores estructuran las "condiciones reales" en las cuales una terapia es más o menos practicada y pone la decisión médica en un contexto definitivamente complejo. Es verdad que los ancianos pueden ser menos tratados con IECA (y otras intervenciones) por el no reconocido beneficio en este grupo o la mayor frecuencia de eventos adversos, pero no es claro que estas razones sean una explicación completa. La disparidad entre países en la frecuencia de uso y dosis de fármacos para el tratamiento de la IC, no relacionada con características basales de los pacientes, señala que otras variables aso-

ciadas con factores como los mencionados deben ser identificadas. (49)

Se ha propuesto insertar el ensayo en la práctica médica sin alterar sustancialmente la rutina asistencial. (50, 51) Como meta importante un grupo mayoritario de médicos que trabaja en el sistema de salud debería ser involucrado en programas de investigación en gran escala, simples y para dar respuestas a preguntas relevantes. (52) Su implementación ha permitido una rápida transferencia de los resultados de ensayos a la práctica clínica (*population trials*). (53-55)

Sobre esta red de centros médicos se pueden desarrollar estudios observacionales como instrumentos adecuados para introducir nuevas terapias o estrategias integradas, además de trabajar periódicamente para obtener información de interés sobre lo que les pasa a las poblaciones después de que una intervención se ha aplicado sobre ellas. (56)

Una experiencia ejemplificadora en Italia es la desarrollada por el centro de estudios ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) sobre la base de la creación de una red nacional de centros cardiológicos y un *software* específico para recoger datos epidemiológicos y farmacoepidemiológicos de IC en una base de datos única. Estos datos son el resultado no sólo de procedimientos metodológicos sino también de una evolución cultural, expresada en la adopción por parte de la comunidad médica de la tarea de generar una epidemiología que dé respuestas a cuestiones relevantes de salud pública. (57-59)

UNA PROPUESTA DE APLICACION-INVESTIGACION

Cuadro de referencia

Por todo lo discutido en el curso de la revisión de la literatura, la IC aparece como una situación modelo para experimentar positivamente la disponibilidad de los médicos clínicos de asumir como una tarea prioritaria propia el reto de producir una epidemiología asistencial integrada de la misma IC.

Es evidente que:

I. Es una condición clínica, cuya historia "natural" puede modificarse sustancialmente según el manejo de estrategias de cuidado y de terapias más o menos adecuadas.

II. Es un síndrome que necesita no tantos datos epidemiológicos de incidencia/prevalencia sino de informaciones sobre la morbimortalidad evitable y la carga asistencial: la tarea de esta epidemiología clínica (EC) debería ser (y en muchas partes del mundo lo es) la responsabilidad directa de los clínicos y no de epidemiólogos externos al manejo real de los pacientes.

III. El modelo de la IC también puede ser un caso ejemplar para experimentar, por ejemplo, dentro del cuadro de EC estudios de: evaluación de los cuidados farmacológicos y de rehabilitación, farmacoepidemiología con enfoque sobre la variabilidad de las prácticas de diferentes niveles de atención, etcétera.

IV. La oportunidad para reproducir en las condiciones asistenciales diarias los esquemas de colaboración multicéntrica de largo plazo, experimentada en los grandes ensayos de eficacia, que han permitido producir los resultados de los cuales es necesario ahora evaluar el grado de transferencia a la mayoría de los pacientes.

Cuadro específico de la propuesta

Los médicos clínicos de las provincias del noreste de la República Argentina se "constituyen" en red colaborativa de monitoreo/evaluación epidemiológica de la IC para producir datos originales, orientados a fines de salud pública, publicaciones científicas, programas de capacitación permanente, etc. El interés específico de esta propuesta se puede articular con más detalle en los siguientes puntos:

1. En un país como la Argentina, caracterizado por condiciones sanitarias muy variables, es preciso poder documentar y concientizarse sobre la practicabilidad (y los motivos de no practicabilidad) de las tantas recomendaciones que se proponen en la literatura cardiológica.

2. Estos datos son imprescindibles para garantizar una planificación de recursos y establecer programas de información/capacitación de otros pro-

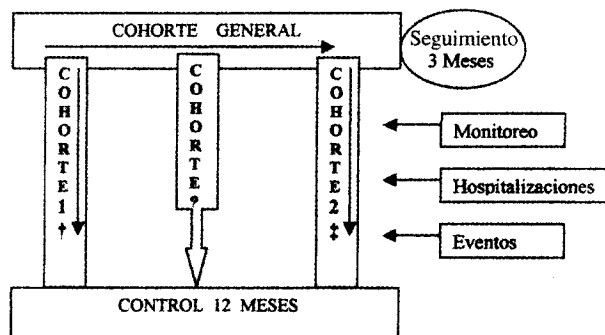


Fig. 1. Observatorio epidemiológico de la IC. †: Pacientes más graves, p. ej. con NYHA clase III-IV. ‡: Pacientes candidatos a recibir betabloqueantes.

fesionales y médicos de familia que no sean dependientes de informaciones producidas a partir de datos no coherentes con las condiciones reales.

3. La capacidad de organizar y conducir un observatorio epidemiológico de la IC coincide con la posibilidad de ingresar de manera original en la literatura de la llamada investigación de resultados (*outcome research*), que constituye actualmente una de las áreas más interesantes y productivas de la investigación a nivel internacional.

4. Este tipo de investigación no necesita inversiones ni recursos particulares sino más bien una "disponibilidad para documentar" según criterios muy sencillos de estandarización, lo que se hace en cada centro para garantizar el mínimo de buena práctica clínica a los pacientes que acuden a servicios de medicina interna.

Tabla 4
Los estudios del ANMCO

- En 1994, múltiples centros de Italia superaron el desafío de constituir una red de investigación nacional. Un estudio observacional, *cross-sectional* (SEOSI Study) mostró que sólo el 4% de los pacientes con IC tratados en unidades cardiológicas italianas recibían BB. En 1998 esta cifra era del 18%, después de la creación del IN-CHF y la implementación/difusión de guías específicas.
- El **BRING-UP**: Entre el 19/01/98 y el 18/02/98, 193 centros de la red nacional italiana enrolaron más de 3.000 pacientes con el diagnóstico de IC con el objetivo de introducir en la práctica clínica el uso de BB, "vigilando" su eficacia y seguridad.
- **Población**: Edad promedio: 65 años; sexo F: 27%; NYHA III-IV: 33%; etiología isquémica: 40%; edad > 70: 36%.
- **Terapia BB**: Al momento del ingreso, el 25% recibía BB. Después de la fase de enrolamiento y a los 6 meses, el 52% estaba tratado con estos fármacos.
- **Otras terapias**: Los IECA fueron administrados en el 85%, digitálicos en el 63%, amiodarona en el 18% y bloqueantes cálcicos en el 10%.
- **Problemas de prescripción**: Los médicos no administraron BB por contraindicaciones en el 37,7% de los pacientes (la enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue la causa principal), por razones inciertas en el 26,9%, por razones logísticas en el 10,3% y por "otros motivos" (p. ej., inestabilidad clínica, mala complacencia, bradicardia, etc.) en el 31,3%. Las razones inciertas por las cuales no administraron BB fueron: edad avanzada, clase NYHA IV y disfunción ventricular asintomática. El 31,3% de los pacientes fueron tratados con dosis bajas, predominantemente aquellos con edad avanzada. El 16,9% abandonó el fármaco durante el seguimiento por diferentes causas. La progresión de la IC constituyó la más importante.
- **Eventos**: La frecuencia de mortalidad total y hospitalizaciones a los 6 meses de seguimiento fueron del 6,8% y el 15%, respectivamente, y se reconocieron como predictores independientes una clase NYHA III-IV, una fracción de eyección < 30%, edad avanzada e hipotensión arterial.

5. Es posible adaptar (con pocas modificaciones, que permitan reflejar más directamente las condiciones de asistencia disponibles en los centros participantes) las herramientas desarrolladas por otros grupos internacionales. De esta manera se disminuye el tiempo necesario para activar el proyecto y se optimiza la posibilidad de hacer comparaciones interesantes con otras situaciones asistenciales socioeconómicas o culturales.

Plan general del proyecto

El programa general del trabajo colaborativo que aquí se propone se puede resumir según el esquema de la Figura 1.

Los comentarios que se agregan proporcionarán una idea general del proyecto y de los compromisos que deberían asumir todos los que quieran participar en el programa de investigación.

A. Todos los pacientes que llegan a la atención de los servicios y que reciben un diagnóstico de IC de cualquier origen y severidad serán considerados para la inclusión en el observatorio epidemiológico.

B. La duración de esta etapa de inclusión puede ser de un máximo de cuatro meses, o alternativamente hasta que cada grupo pueda incluir cincuenta pacientes.

C. La calificación diagnóstica/pronóstica se realiza a partir de una ficha que incluye datos y exámenes que se consideran de rutina y que garanticen la documentación cuidadosa de datos relativos a la historia farmacológica próxima.

D. A partir de esta cohorte general se desarrolla un programa de "seguimiento activo" de cohortes con interés clínico/terapéutico/epidemiológico específico; por ejemplo, los pacientes más graves (NYHA III-IV), los pacientes candidatos al uso de betabloqueantes, etcétera.

E. Para las cohortes de seguimiento activo se definirán criterios de controles periódicos, que permitan describir su historia de morbimortalidad y su relativa evitabilidad.

F. Para todos los pacientes de la cohorte general se prevé sencillamente la documentación del estado de la evaluación clínica a un año de la inclusión en el estudio.

G. Para la discusión se propone la activación de un protocolo de monitoreo prospectivo (durante un período de seis meses) de todas las hospitalizaciones debidas a IC, para explorar (con pocas preguntas clínico/anamnésticas) su grado de evitabilidad.

Los detalles relativos a las fichas de recolección de datos, a la coordinación participativa del proyecto y a las etapas de implementación deberán ser el objeto de una discusión colectiva en la ocasión de un encuentro/seminario donde se definan y adop-

ten la organización y los objetivos de la red clínico/epidemiológica.

OBSERVACIONES FINALES

— El síndrome de IC, a pesar de los notables avances en su tratamiento, aún presenta una mortalidad elevada y es una causa frecuente de hospitalizaciones. Datos recientes señalan que una lenta e incompleta transferencia de las evidencias a la práctica médica puede reducir los beneficios esperables en la comunidad. La difusión de guías/consensos, basados sobre resultados de ensayos clínicos aleatorizados ha sido útil pero no suficiente para producir modificaciones importantes en el perfil de prescripción de las comunidades médicas.

— Se ha expuesto aquí el cuadro de la IC en continuidad con una propuesta absolutamente concreta: se trata, en un país donde existen condiciones heterogéneas y variables de cuidado médico, de reconocer y concientizarse sobre la practicabilidad de recursos diagnósticos o terapéuticos recomendados por la literatura cardiológica, motivos de no practicabilidad y establecer después programas sobre cuidados no dependientes de datos ajenos a nuestra realidad.

— La lectura de los principales resultados del BRING-UP Study (una aproximación del ANMCO para resolver el problema de la transferibilidad del uso de BB a la práctica clínica) puede ser oportuna aquí para resumir y comprender un recorrido que abarcará, progresivamente, la formación de una red homogénea regional, adquisición/análisis de datos de la "realidad" y vigilancia/aplicación de intervenciones médicas eficaces (Tabla 4). Estos resultados, en perspectiva, sintetizan el camino hacia lo factible y efectivo.

SUMMARY

HEART FAILURE THERAPY IN THE ACTUAL WORLD: A PROPOSAL OF MONITORING AND APPLICATION OF RECOMMENDED THERAPIES

The heart failure (HF), is a syndrome of huge epidemiological importance in terms of incidence/prevalence, morbidity/mortality and expenses generated to the Public Health. Well outlined randomized clinical trials (RCT) had shown the efficacy of the beta blockers (BB) and the angiotensin converting-enzyme (ACE) inhibitors in the treatment of this entity. On the other hand, observational studies had demonstrated that in different places of the clinical practice, the benefits of RCT are not always translated to the patients (less than the 50% of the HF patients receive these drugs in outpatients).

This difficulty of transferability of evidences becomes a challenge that we have not to underestimate. Patients with HF are highly selected in clinical trials and are different from those in the community; that's why the physicians would not make generalizations about the results to the subgroups that are out of the RCT. The development of "population trials" and observational studies is based on collaborative networks as a methodology to introduce efficacious therapies, and to obtain another pharmacoepidemiological information necessary to provide the best care to our patients (illustrated by the BRING UP Study). It emerges as an attractive answer to diminish the impact of the above-mentioned problem.

We show here the HF condition and a proposal of collaborative work involving some medical institutions in Argentina and of settling monitoring programs of this and another epidemiological matters, largely unexplored.

Key words Heart failure -
Treatment- Randomized clinical trials

BIBLIOGRAFIA

1. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology Guidelines: The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753.
2. ACC/AHA Task Force Report, Guidelines for the evaluation and management of heart failure: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-1398.
3. Consenso de Cardiopatía Isquémica. Sociedad Argentina de Cardiología. Asociación Argentina de Angiología y Cirugía Cardiovascular. Colegio Argentino de Cardiólogos Intervencionistas. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65 (Suppl II): 5-68.
4. White R, Mc Burnie M y col. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Adherence with guidelines in an elderly cohort. *Am J Med* 1999; 106: 165-171.
5. Bradford DW, Chen J, Krumholz HM. Under-utilization of beta blockers after acute myocardial infarction. Pharmacoeconomics implications. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 257-268.
6. Alexander K, Peterson ED, Granger CH y col for the GUSTO II B Investigators. Potential impact of evidence-based medicine in acute coronary syndrome: Insights from GUSTO II B. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2023-2030.
7. Barron HV, Michaels AD, Maynard CH y col for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors of discharge in patients with acute myocardial infarction in the United States: Data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 360-367.
8. European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: A European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 347: 1203-1207.
9. Avanzini F, Zuanetti G, Latini R y col on behalf of the Gruppo Italiano di Studio sulla Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI) Investigators. Use of beta blocking agents in secondary prevention after myocardial infarction: A case for evidence-based medicine? *Eur Heart J* 1997; 18: 1447-1456.
10. Sharpe N. Translation of clinical trial results into practice. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl L): L28-L32.
11. Mc Murray JV. Failure to practice evidence-based medicine: Why do physicians not treat patients with heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl L): L15-L21.
12. Andersson F, Cline CH, Rydén-Bergsten T y col. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and heart failure. The consequences of under prescribing. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 535-550.
13. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998; 352 (Suppl J): 3-7.
14. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB y col. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
15. Ho Kalon KL, Anderson K, Kannel WB y col. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study Subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.
16. Parameshwar J, Shackell MM, Richardson A y col. Prevalence of heart failure in three general practices in north west London. *Br Gen Pract* 1992; 42: 287-289.
17. Swedberg K, for CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril of mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
18. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S y col. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
19. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
20. Nicklas JM, Pitt B, Timmis G y col. Effect of enalapril on morbidity and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
21. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA y col for the SAVE Investigators. 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.
22. Ball SG, Hall AS, Mackintosh AF y col. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
23. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trial angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
24. Mekelne RS, Tsuyuki RT, Yusuf S. Evidence-based recommendations for the management of congestive heart failure. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996; 6: 337-351.
25. Packer M, Bristow M, Cohn J y col for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The efficacy of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
26. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease: Final results. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
27. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K y col. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.
28. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
29. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
30. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic failure: Metoprolol CR/XL Randomized Interven-

- tion Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
31. Lechat P, Packer M, Chalon S y col. Clinical effects of beta adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
 32. Avezum A, Tsuyuki RT, Pogue J y col. Beta blocker therapy for congestive heart failure: A systematic overview and critical appraisal of the published trials. *Can J Cardiol* 1998; 14: 1045-1053.
 33. Clarke KW, Gray D, Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 584-587.
 34. Mair FS, Crowley TS, Brundred PE. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 77-79.
 35. Stafford RS, Saglam D, Blumenthal D. National patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2460-2464.
 36. Hillis GS, Al-Mohammad A, Wood M y col. Changes patterns of investigation and treatment of cardiac failure in hospital. *Heart* 1996; 76: 427-429.
 37. Clinical Quality Improvement Network Investigators. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure: The relative importance of age, sex and medical therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1669-1673.
 38. Philbin EF, Costa A, Rocco TA y col. Patterns of angiotensin converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure in two community hospitals. *Am J Cardiol* 1996; 77: 832-838.
 39. Bart BA, Gattis WA, Drem SJ y col. Reasons for under use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1118-1120.
 40. The Large State Pear Review Organization Consortium. Heart failure treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in hospitalized Medicare patients in 10 large states. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1103-1108.
 41. The SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian Hospital Cardiology Units. Results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1457-1454.
 42. Maggioni PA, Fabbri G, Gorini M y col. Attuali modalita di trattamento dello scompenso: Analisi della situazione italiana. *Cardiologia* 1998; 43 (Suppl 2): 921-925.
 43. Amarilla G, Carballido R, por investigadores CONAREC. Insuficiencia cardiaca en la República Argentina. Variables relacionadas con mortalidad intrahospitalaria. Resultados preliminares del protocolo CONAREC VI. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 53-62.
 44. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D y col. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: Specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 733-738.
 45. Liberati A. Conclusions 1: The relationship between clinical trials and clinical practice: the risks of underestimating its complexity. *Statistics in Medicine* 1994; 13: 1485-1491.
 46. Julian D, Pitt B, Pocock S. *La Sperimentazione Clinica in Cardiologia*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore 1999.
 47. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ y col. Incidence and etiology of heart failure. A population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-428.
 48. Mosterd A, Hoes AW y col. The Rotterdam Study. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-455.
 49. Van Veldhuisen DJ, Charlesworth HJ, Crijns GM y col. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J* 1999; 20: 666-672.
 50. Tognoni G, Bonati M. Second-generation pharmacology. *Lancet* 1986; *ii*: 1028-1029.
 51. The natural laboratory (editorial). *Lancet* 1986; *ii*: 1019.
 52. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Statistics in Medicine* 1984; 3: 409-420.
 53. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolysis treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; *i*: 397-402.
 54. Tognoni G, Franzosi MG, Garattini S y col. The case of GISSI in changing the attitudes and practice of italian cardiologists. *Statistics in Medicine* 1990; 9: 17-27.
 55. Tognoni G. Trials? Valutazione? Epidemiologia? Racconto? Il Caso di GISSI. *Epid Prev* 1994; 18: 77-85.
 56. Maggioni AP, Franzosi MG. RCT come epidemiologia del beneficio/rischio attribuibile: L' esempio della ricerca del GISSI. *Ricerca Practica* 1989; 28: 144-151.
 57. BRING-UP Study. Betablockers in patients with congestive heart failure: Guided use in clinical practice. Congresso Nazionale di Cardiologia. XXX dell' Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. Firenze, Italia, Maggio 1999.
 58. Maggioni AP, Tavazzi L. Introducing new treatments in clinical practice: The italian approach to blocker in heart failure (editorial). *Heart* 1999; 81: 453-454.
 59. Sleight P. A napoleonic future for cardiology? (editorial). *Heart* 1999; 81: 455.