

Troponina T cardiaca en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca: correlacion con parametros clinicos de severidad

EDUARDO R. PERNA, STELLA M. MACIN, JUAN P. CIMBARO CANELLA, NATALIA AUGIER, EDGAR GARCIA', EDUARDO TASSANO¹, PABLO M. ALVARENGA, RICARDO OBREGON¹, EDUARDO F. FARIAS, DIEGO MORATORIO, NELSON G. RIOS, MARCELO AGUERO, JORGE R. BADARACCO, EMIL D. MISSOV², MONICA BRIZUELA³, ELOISA JANTUS LEWINTRE³, FERNANDA MEDINA³

RESUMEN

Objetivos

El cometido del presente trabajo fue el de evaluar la prevalencia de elevacion de troponina T cardiaca (TnTc) en la insuficiencia cardiaca cronica (ICC) y comparar indicadores de severidad con los de aquellos pacientes sin aumento del marcador.

Material y metodo

De enero a marzo de 2001 se incluyeron prospectivamente 177 pacientes del consultorio de Insuficiencia Cardiaca Cronica (ICC). Se les realizo un examen fisico, ECG, radiografia de torax, un cuestionario especifico de capacidad funcional, la prueba de la caminata de 6 minutos, un ecocardiograma y exámenes de laboratorio. Una determinacion de TnTc $> 0,02$ ng/ml se considero normal.

Resultados

Se encontraron niveles elevados de TnTc en 44 pacientes (25%) (grupo 1) con una media de $0,040 \pm 0,027$ ng/ml. La edad del grupo 1 era de $66,7 \pm 9$ años y en aquellos con TnTc $< 0,02$ ng/ml (grupo 2) era de 62 ± 12 años ($p = 0,043$), con una proporcion similar de varones (73% versus 65%). Los antecedentes en los grupos 1 y 2 difirieron en internaciones por insuficiencia cardiaca en el ultimo año (54% versus 31%, $p = 0,004$) y diabetes (36% versus 18%, $p = 0,011$). La etiologia isquemica fue similar (59% versus 56%, $p = ns$). En el grupo 1 la clase funcional fue mayor ($2,7 \pm 0,7$ versus $2,2 \pm 0,9$, $p = 0,004$) y el bloqueo de rama izquierda fue mas frecuente (45% versus 25%, $p = 0,009$). Los pacientes con TnTc elevada y fraccion de eyeccion normal fueron 30 ± 15 versus 39 ± 15 ($p < 0,001$) y la distancia caminada en la prueba de la caminata de 6 minutos fue 324 ± 79 versus 393 ± 87 metros ($p < 0,001$), respectivamente. En el analisis multivariado tuvieron asociacion significativa con incremento de TnTc: la internacion previa (OR = 2,8; IC = 1,1-6,9; $p = 0,03$), la diabetes (OR = 4,7; IC = 1,7-12,9; $p = 0,002$), el volumen de fin de diastole (OR = 1,009; IC = 1,003-1,014; $p = 0,001$) y la distancia caminada (OR = 0,989; IC = 0,983-0,994; $p < 0,001$).

Conclusion

La prevalencia de niveles aumentados de TnTc en pacientes ambulatorios con ICC fue del 25%. Este grupo se asocio con parametros clinicos de severidad y mayor limitacion funcional. Los antecedentes de diabetes e inestabilidad reciente, asi como los marcadores de remodelado y la capacidad funcional se asociaron en forma independiente con la presencia de dano miocardico. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 25-35.

Palabras clave Troponina T - Insuficiencia cardiaca crónica - Pronóstico - Ecocardiografía

INTRODUCCION

La insuficiencia cardiaca cronica (ICC) es la via final comun de diversas etiologias y se caracteriza por un incremento paulatino en su prevalencia y alta tasa de mortalidad a pesar de los recientes avances en el tratamiento. (1, 2) Ademas del impacto de drogas como los inhibidores de la enzima de conversion y los betabloqueantes en la mejoría del pronostico, (3-8) se han implementado varias estrategias dirigidas a mejorar el manejo de estos pacientes, como la confeccion de diversas guías de diagnostico y tratamiento basados en la evidencia disponible, (9-11) así como el desarrollo de grupos multidisciplinarios para su tratamiento integral. Estos programas altamente especializados han obtenidos un efecto favorable en la mejoría de la calidad de vida, en la reduccion de la tasa de hospitalizacion y en el incremento de la prescripcion de drogas eficaces, a pesar de no reducir la mortalidad. (12-15)

Independientemente de su etiologia, la fisiopatologia de la ICC involucra al remodelado ventricular como un proceso central en su progresion. Los cambios en el tamaño y la forma del ventriculo son consecuencia de numerosos factores, como la enfermedad coronaria aterosclerotica, el estres mecanico, los activadores neurohumorales, los fenomenos inflamatorios y la apoptosis. (16, 17) El resultado es una disfuncion de miocitos viables, una perdida continua de ellos o una combinacion de ambos fenomenos que llevan a la dilatacion progresiva de las cavidades y a disfuncion ventricular.

Se han asociado numerosos marcadores con el pronostico en la ICC; no obstante, los mas importantes son la capacidad funcional, la funcion ventricular y el incremento de la actividad neurohumoral. (18) Recientemente se ha comunicado la deteccion de troponinas T e I en el suero de pacientes con insuficiencia cardiaca cronica (19-22) y esto se ha vinculado con formas mas severas (20, 21) y peor pronostico. (22) Sin embargo, la presencia y la evolucion del dano miofibrilar en un amplio espectro de pacientes manejados en un consultorio especifico de ICC no se ha estudiado. El presente trabajo se diseña para evaluar dos hipotesis. En primer lugar, que el dano miofibrilar puede detectarse en enfermos ambulatorios controlados en un programa especifico de ICC y que su presencia estaria asociada con parametros de severidad. En segundo lugar, que su progresion en el tiempo estaria vinculada a peor pronostico. En este informe se presentan los resultados relacionados con la primera de estas hipotesis.

MATERIAL Y METODO

Poblacion

En el periodo comprendido entre el 7 de enero y el

31 de marzo de 2001 se incluyeron en forma prospectiva 177 pacientes derivados al consultorio de falla cardiaca con el diagnostico previo de insuficiencia cardiaca cronica (al menos 30 dias de evolucion) que cumplieran las siguientes categorias de diagnostico y estabilidad clinica y sus respectivos criterios de inclusion.

Categorías de diagnostico

1) *Antecedentes de edema agudo de pulmón cardiogenico*: presencia de dos de tres criterios: a) dificultad respiratoria, taquipnea y ortopnea de comienzo agudo, b) estertores crepitantes en al menos dos tercios de los campos pulmonares y c) infiltrado alveolar bilateral difuso en la radiografia de torax; el origen cardiogenico se establecio por historia conocida de enfermedad cardiaca (examen fisico o ECG anormal, cardiomegalia o disfuncion ventricular izquierda) o evidencia de evento cardiovascular agudo (angina y/o cambios transitorios del ST T, disfuncion valvular aguda, crisis hipertensiva > 220/120 mm Hg o taquiarritmias).

2) *Antecedentes de congestión venosa*: sintomas y signos de congestión pulmonar (disnea de esfuerzo, tos nocturna, ortopnea, estertores crepitantes, tercer ruido) y/o de congestión sistémica (edemas, ascitis, hepatomegalia, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, derrame pleural).

3) *Antecedentes de disnea*: disnea de esfuerzo o disnea paroxística nocturna con evidencia de alguna enfermedad cardiovascular.

4) *Antecedentes de criterios de Framingham al diagnostico*: dos criterios mayores o uno mayor y dos menores en el momento de la evaluacion inicial (consultorio de insuficiencia cardiaca, medico de cabecera o internacion).

Categoría de estabilidad clinica

Al menos 30 dias luego de una hospitalizacion por falla cardiaca descompensada (definida por admision hospitalaria con administracion de diureticos, inotropicos o vasodilatadores endovenosos).

Criterios de exclusion

Los criterios de exclusion fueron: síndrome coronario agudo en los ultimos tres meses (angina inestable, infarto agudo de miocardio o cualquier procedimiento de revascularización percutáneo o quirúrgico), enfermedad grave (tumoral, hepática o renal) que implicara un pronostico ominoso en el corto plazo, creatinina basal > 2,5 mg/dl, imposibilidad de realizar un seguimiento adecuado y rechazo del paciente de participar en el estudio.

Protocolo de estudio

El protocolo fue aprobado por el Departamento de Docencia e Investigacion de la institucion y los pa-

cientes fueron informados para participar en el estudio. La evaluación basal incluyó examen clínico, en el que se consignó estado de compensación y tratamiento actual. La clase funcional (CF) se evaluó a través de una escala de actividad específica, (23) que estratifica de acuerdo con la capacidad individual de completar esfuerzos, según el requerimiento metabólico en mets para cada nivel: clase I (> 7 mets), clase II ($>_ 5$ y < 7 mets), clase III ($>_ 2$ y < 5 mets) y clase IV (< 2 mets). Se realizó además una radiografía de tórax, un ECG de 12 derivaciones, una prueba de la caminata de 6 minutos y un ecocardiograma bidimensional con Doppler tisular. La evaluación completa debía realizarse dentro de un lapso de 7 días.

Caminata de 6 minutos

En un pasillo de 70 m, marcado cada 1,5 m, los pacientes fueron instruidos para caminar de extremo a extremo, a su propio ritmo, intentando realizar la mayor distancia posible en el periodo de 6 minutos. Se les permitió detenerse y descansar durante la prueba, debiendo reanudar la caminata lo más pronto posible. Se registraron la frecuencia cardíaca y la tensión arterial antes del ejercicio y después de realizado, así como los síntomas durante el. Al concluir, se midió la distancia recorrida y el número de detenciones si las hubo. Los criterios de finalización precoz fueron: angina, disnea, dolor muscular severo, incluida claudicación, signos y síntomas de inestabilidad hemodinámica significativa (confusión, estupor, hipotensión o hipertensión arterial severa) y a pedido del paciente.

Ecocardiograma en modo M, bidimensional y Doppler tisular

El ecocardiograma en modo M y bidimensional se realizó con un ecógrafo ATL (Advanced Technologies Laboratories) HDI 5000 y un transductor de 4-2 MHz con segunda armónica, grabado en videocasete con una grabadora Panasonic MD-830. El estudio se efectuó con el enfermo en decubito lateral izquierdo, con la siguiente secuencia de observación: vista paraesternal (eje largo, eje corto) y vista apical (cuatro cámaras, dos cámaras, eje largo).

Modo M

Se midieron la aorta y la aurícula izquierdas en plano cuatro, los diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, el septum interventricular y la pared posterior en sístole y diástole, en plano uno; se calculó la fracción de acortamiento por métodos de Teicholtz (diámetro diastólico-dímetro sistólico/dímetro diastólico $\times 100$).

Modo bidimensional

Se analizó la contractilidad ventricular teniendo

en cuenta la motilidad y el engrosamiento según la segmentación propuesta por la American Society of Echocardiography. Se registraron los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección por el método de Simpson (volumen de fin de diástole-volumen de fin de sístole/volumen de fin de diástole $\times 100$).

Doppler pulsado tisular

Se realizó en 110 pacientes (62%), valorándose en vista de cuatro cámaras apical con Doppler pulsado del septum basal las velocidades de la onda S (sistólica), las ondas E y A (diastólicas) en cm/seg y los tiempos de relajación y contracción ventricular en mseg.

Laboratorio

La toma de la muestra se efectuó en ayunas y la evaluación incluyó: hematocrito, uremia, creatinemia, glucemia, ionograma sérico, eritrosedimentación, proteína C reactiva y serología para Chagas cuantitativa. El suero se almacenó a -30°C para su posterior procesamiento. La troponina T cardíaca (TnTc) se midió a través de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia de tercera generación (Elecsystroponin-T, Roche Diagnostics) con un analizador automático Elecsys 2010. El límite de detección es de 0,010 ng/ml. En una población de referencia, un valor de $< 0,01$ ng/ml corresponde al percentil 99. Los médicos tratantes desconocieron los resultados de la troponina así como el laboratorio fue ciego de la condición del paciente.

Plan de seguimiento

Para evaluar la hipótesis de daño miocárdico progresivo se programaron visitas de seguimiento a 3, 6 y 12 meses, con detección de TnTc (3 y 6 meses), caminata de 6 minutos y ecocardiograma (6 meses).

Puntos finales

El punto final de este estudio fue la detección de daño miocárdico definido por TnTc $>_ 0,02$ ng/ml. El punto final combinado de la segunda etapa incluyó mortalidad por todas las causas y hospitalización por insuficiencia cardíaca (admisión al hospital por un tiempo > 12 horas con signos y síntomas de IC descompensada y que requiriera administración de diuréticos, inotrópicos o vasodilatadores endovenosos).

Análisis estadístico

Para el cálculo de la muestra se estimó que la prevalencia de daño miofibrilar sería del 30%, con una tasa de mortalidad y hospitalización por IC descompensada del 40% en pacientes con TnTc elevada y del 20% en aquellos sin TnTc elevada; tomando un error de tipo I del 5%, un poder del 80% y una precisión del 10%, el número se estimó en 180. Las variables cualitativas en los grupos con troponina T ele-

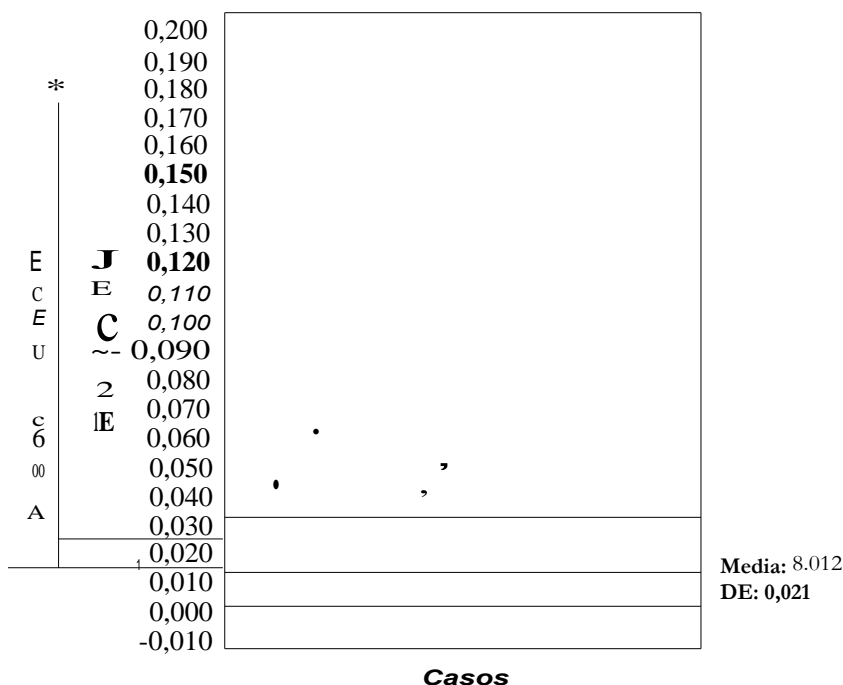


Fig. 1. Plot de distribución de troponina T cardíaca (cada punto corresponde a un paciente).

vada o normal se expresaron en porcentajes y se analizaron con el chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se presentan como media \pm DE y se compararon con la prueba de la t o de Kruskal-Wallis. Se consideraron significativas aquellas diferencias con una probabilidad de error menor del 5%. Para identificar variables independientes asociadas con dano miocardico, con aquellas en las que en el analisis univariado mostraron

asociacion con TnTc $>$ 0,02 ng/ml con un valor de $p <$ 0,10, se construyb un modelo de regresion logistica multiple. El analisis se realizb con el programa Epi-Info 6 y el paquete estadistico SAS.

RESULTADOS

La edad media de los 177 pacientes fue de 63 ± 11 anos, el 34% eran $>$ 70 anos y dos tercios eran de sexo masculino. Cada categoria de diagnostico se

Tabla 1
Características basales en la población total y en pacientes con troponina normal y elevada

	Total de la población	TnTc < 0,02 ng/ml	TnTc > 0,02 ng/ml	p
Pacientes, n (%)	177 (100)	133 (75,1)	44 (24,9)	-
Edad (afios)	63,1 \pm 11,8	61,9 \pm 12,4	66,7 \pm 8,9	0,019
Hombres, n (%)	119 (67,2)	87 (65,4)	32 (72,7)	0,37
Hipertensivn, n (%)	125 (70,6)	93 (69,9)	32 (72,7)	0,72
Diabetes, n (%)	40 (22,6)	24(18)	16 (36,4)	0,01
Dislipidemia, n (%)	52 (29,4)	37 (27,8)	15 (14,1)	0,42
Angina, n (%)	35 (19,8)	23 (17,3)	12 (27,3)	0,15
Infarto previo, n (%)	76 (42,9)	56 (42,1)	20 (45,5)	0,69
Cirugia de revascularización previa, n (%)	20 (11,3)	13(9,8)	7(15,9)	0,26
Angioplastia percutanea previa, n (%)	22 (12,4)	16(12)	6(13,6)	0,78
Etiologia, n (%)				
• Isquemica	101 (57,1)	75 (56,4)	26 (59,1)	0,75
• Hipertensiva	35 (19,8)	27 (20,3)	8(18,2)	0,76
• Valvular	19 (10,7)	15 (11,3)	4(9,1)	0,68
Comorbilidades, n (%)				
• Insuficiencia renal crónica	8(4,5)	3(2,3)	5(11,4)	0,011
• EPOC	7(4)	4(3)	3(6,8)	0,26
• Accidente cerebrovascular previo	16(9)	14 (10,5)	2(4,5)	0,23
Clase funcional NYHA, n (%)				
• I-II	77 (43,1)	65 (49,6)	12 (23,2)	0,026
• III-IV	100 (56,9)	66 (50,4)	34 (76,8)	
Clase funcional NYHA, media (DE)	2,3 \pm 0,85	2,2 \pm 0,8	2,6 \pm 0,7	0,001
Internaciones en el último ano, n (%)	65(37)	41(31)	24 (54,5)	0,004

Tabla 2
Examen físico en pacientes con troponina normal y elevada

	TnTc < 0,02 ng/ml	TnTc ? 0,02 ng/ml	p
Presión arterial sistólica (mm Hg)	127,8 ± 23	120,1 ± 20,2	0,05
Presión arterial diastólica (mm Hg)	76,3 ± 11,8	73,2 ± 10,2	0,13
Frecuencia cardíaca (lpm)	72,3 ± 11,1	69,5 ± 14,4	0,18
Índice de masa corporal	28,1 ± 4,9	26,9 ± 4,8	0,16
Ingurgitación yugular, n (%)	4(6,8)	3(20,5)	0,013
Estertores crepitantes, n (%)	7(5,3)	1(2,3)	0,36
Tercer ruido, n (%)	13(9,8)	8(18,2)	0,13
Edemas de miembros inferiores, n (%)	15 (11,3)	6(13,6)	0,67
Tos, n (%)	5(3,8)	1(2,3)	0,63
Hepatomegalia, n (%)	6(4,5)	1(2,3)	0,51
Insuficiencia cardíaca descompensada, n (%)	15 (11,3)	6(13,6)	0,67

Tabla 3
Laboratorio y ECG

	TnTc < 0,02 ng/ml	TnTc > 0,02 ng/ml	p
Hematocrito(%)	42,3 ± 4,6	43,1 ± 0,32	0,25
Creatinina (mg/dl)	1,19 ± 0,32	1,44 ± 0,35	< 0,001
Urea (mg/dl)	0,49 ± 0,22	0,67 ± 0,26	> 0,001
Sodio(mEq/L)	141,3 ± 3,1	141,7 ± 3,4	0,48
Potasio (mEq/L)	4,3 ± 0,49	4,4 ± 0,61	0,28
Glucemia (mg/dl)	1,09 ± 0,44	1,23 ± 0,57	0,96
Serología para Chagas (+) (%)	18 (13,6)	5(11,4)	0,69
Eritrosedimentación (mm)	20,9 (19,7)	20,1(17,1)	0,82
Protein C reactiva	0,49 ± 1,03	0,31 ± 0,23	0,49
Ritmo sinusal, n (%)	93 (69,9)	24 (54,5)	0,062
Fibrilación auricular, n (%)	21 (15,8)	6(13,6)	0,73
Bloqueo de rama derecha, n (%)	11(8,3)	2(4,5)	0,41
Bloqueo de rama izquierda, n (%)	33 (24,8)	22 (45,5)	0,009

identifico de la siguiente manera: edema de pulmón en 34 individuos (19%), congestión venosa en 73 (41,2%), disnea de esfuerzo en 156 (88%) y criterios de Framingham en el momento del diagnóstico en 80 (45,2%); en el 62% de los casos estaban presentes dos o más categorías. Las características generales en la población se muestran en la Tabla 1. Si bien la prevalencia de hipertensión arterial fue del 70%, la etiología isquémica fue la más frecuente y más de la mitad de los individuos se encontraban en CF III-IV

El valor medio de troponina T cardíaca fue de 0,012 ± 0,021 ng/ml, mediana de 0,000, con un rango de 0,000 a 0,146 ng/ml. La distribución del nivel del marcador por cada paciente se muestra en la Figura 1. En 44 pacientes (25%) se hallaron valores de TnTc 0,02 ng/ml, con una media de 0,040 ± 0,027 ng/ml.

Comparación de los grupos con TnTc elevada y normal

La comparación entre individuos con TnTc > 0,02

ng/ml y < 0,02 ng/ml se detalla en la Tabla 2. Los pacientes con dalto miocárdico fueron de mayor edad (66,7 ± 9 versus 62 ± 12 años, p = 0,043), con antecedentes similares excepto por mayor prevalencia de diabetes y falla renal crónica. La etiología fue semejante en ambos grupos. En aquellos con TnTc elevada la clase funcional media fue mayor (2,7 ± 0,7 versus 2,2 ± 0,9, p = 0,004) así como la prevalencia de CF III-IV. La mitad de los pacientes con TnTc elevada habían sido internados en el último año, en comparación con un tercio en el otro grupo (p = 0,004). Los hallazgos del examen físico se muestran en la Tabla 2. Los grupos con dalto miocárdico y sin él fueron comparables, excepto por menor tensión arterial sistólica y una proporción mayor de ingurgitación yugular en el primero. El grupo TnTc positiva presentó en el laboratorio peor función renal y en el ECG mayor incidencia de bloqueo de rama izquierda con una tendencia a una frecuencia menor de ritmo sinusal (Tabla 3).

El tratamiento incluyó un elevado uso de inhibidores de la enzima de conversión/antagonistas de la angiotensina (95%) y betabloqueantes (63%) en

Tabla 4
Tratamiento

	Disfunción sistólica (Fey < 0,40) (n = 113)		Función sistólica conservada (Fey > 0,40) (n = 64)	
	TnTc < 0,02 ng/ml (n = 78)	TnTc ? 0,02 ng/ml (n = 35)	TnTc < 0,02 ng/ml (n = 55)	TnTc > 0,02 ng/ml (n = 9)
IECA-ATII, n (%)	74(95)	34 (97,1)	52 (94,5)	8(89)
Digoxina, n (%)	41 (52,6)	27(77,1)'	20 (36,4)	2(22,2)
Diuréticos, n (%)	63(81)	31 (88,6)	46 (83,6)	9(100)
Betabloqueantes, n (%)	54 (69,2)	21(60)	30 (54,5)	7(78)
Anticoagulantes, n (%)	30 (38,5)	16 (45,7)	13 (23,6)	3(33,3)
Nitratos, n (%)	12 (15,4)	11 (31,4)t	5(9,1)	2(22,2)
Amiodarona, n (%)	27 (34,6)	17 (48,6)	14 (25,5)	0(0)
Aspirina, n (%)	53(68)	20(27)	36 (65,5)	5(55,6)
Bloqueantes calcícos, n (%)	2(2,6)	5(5,7)	5(9)	1 (11)
Espironolactona, n (%)	15 (19,2)	16 (45,7)#	10 (18,2)	1 (11)

*: p = 0,013; t: p = 0,05; #: 0,003.

Tabla 5
Ecocardiograma

	TnTc < 0,02 ng/ml	TnTc > 0,02 ng/ml	P
Aurfcula izquierda (mm)	47,7 ± 6,4	51,2 ± 7,4	0,003
VIDD (mm)	55,8 ± 9	59,4 ± 10,1	0,029
VIDS (mm)	41,7 ± 11	47,2 ± 12,3	0,007
VFD (ml)	160,2 ± 72,9	195,2 ± 96	0,022
VFS (ml)	103 ± 69,7	144 ± 88,6	0,002
Fracción de eyección (%)	39,1 ± 15,5	30,1 ± 15	< 0,001
Función sistólica conservada (> 40%), n (%)	55 (41,4)	9 (20,4)	0,007
Alteraciones segmentarias, n (%)	51 (39,8)	12 (27,3)	0,15
Masa ventricular (g)	299,4 ± 115,9	321,2 ± 102,5	0,33
Doppler tisular (110 pacientes)			
• Pico E	5,8 ± 1,8	5,3 ± 1,5	0,21
• Pico A	6,3 ± 2,9	4,9 ± 3,1	0,043
• Pico S	5,1 ± 1,3	4,4 ± 1	0,005
• TCIV	123,1 ± 44,8	131,8 ± 46,2	0,38
• TRIV	153,6 ± 41,2	168,4 ± 45,8	0,12
• Relación E/A	1,27 ± 1,02	1,56 ± 0,9	0,19

ambos grupos, independientemente del tipo de disfunción presente. El uso de espirolactona, digoxina y nitratos predominó en pacientes con valores aumentados de troponina y función sistólica deteriorada (Tabla 4).

Hallazgos ecocardiográficos y niveles de TnTc

En el ecocardiograma en modo M y bidimensional se evidenciaron mayores dimensiones y volúmenes del ventrículo izquierdo en pacientes con daño miocárdico, en quienes, además, la fracción de eyección fue menor (30 ± 15 versus 39 ± 15 , $p < 0,001$) (Tabla 5). En los casos con función sistólica conservada ($F_{ey} > 40\%$) se detectó TnTc positiva en el 14% en comparación con el 31% en aquellos con disfunción sistólica. En el Doppler pulsado tisular los picos S y A fueron menores en el grupo con TnTc elevada, en tanto que no se hallaron diferencias en el resto de los parámetros de función diastólica (Tabla 5).

Caminata de 6 minutos y TnTc elevada o normal

La prueba de la caminata de 6 minutos la realizaron 153 individuos (83,4%), con una proporción similar en los grupos de troponina normal y elevada. Los hallazgos de la prueba se detallan en la Tabla 6.

No existieron diferencias en ambos grupos en términos de tensión arterial y frecuencia cardíaca basal y luego del esfuerzo. Sin embargo, el grupo con TnTc elevada recorrió una distancia menor que el resto de los pacientes, con una incidencia mayor de síntomas y detenciones (Tabla 6). En los pacientes que caminaron < 300 o ≥ 300 metros, la prevalencia de daño miocárdico fue del 45% y del 20%, respectivamente ($p = 0,003$).

Factores asociados con la presencia de daño miocárdico

En el análisis univariado, considerando los datos clínicos, electrocardiográficos, de laboratorio y del ecocardiograma bidimensional, las variables que se asociaron con daño miocárdico fueron: edad, diabetes, insuficiencia renal, internación en el último año, clase funcional, ingurgitación yugular, presión arterial sistólica, bloqueo de rama izquierda, diámetros y volúmenes de fin de sístole y fin de diástole del VI, fracción de eyección del VI y distancia recorrida en 6 minutos. En el modelo de regresión logística múltiple tuvieron asociación significativa los siguientes: internación previa (OR = 2,8; $p = 0,03$), diabetes (OR = 4,7; $p = 0,002$), volumen de fin de dias-

Tabla 6
Comparación de la caminata de 6 minutos en el grupo con troponina normal y elevada

	TnTc < 0,02 ng/ml	TnTc > 0,02 ng/ml	P
Pacientes, n (%)	114 (85,7)	38 (86,4)	0,91
Distancia recorrida (m)	393,3 ± 87,4	324,18 ± 79,4	< 0,001
Tensión sistólica basal (mm Hg)	127,8 ± 22,6	122,6 ± 23,3	0,22
Tensión sistólica esfuerzo (mm Hg)	139,4 ± 26,9	138,4 ± 31,7	0,85
Frecuencia cardíaca basal (lpm)	69,7 ± 10,2	68,5 ± 12,2	0,85
Frecuencia cardíaca esfuerzo (lpm)	80,1 ± 14,0	76,2 ± 14,0	0,13
Detención precoz, n (%)	4(3,5)	5(13)	0,043
Síntomas, n (%)	14 (12,3)	13 (34,2)	0,002

Tabla 7
Análisis de regresión logística múltiple

	Univariado	Multivariado	
	p	p	OR (IC 95%)
Edad (años)	0,019		
Internación último año (sí/no)	0,004	0,030	2,8 (1,11-6,87)
Diabetes (sí/no)	0,010	0,002	4,7 (1,75-12,9)
Falla renal (sí/no)	0,011		
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	0,050		
Ingurgitación yugular (sí/no)	0,013		
Clase funcional (I-IV)	0,001		
Ritmo sinusal (sí/no)	0,062		
Bloqueo de rama izquierda (sí/no)	0,009		
Díametro diastólico del VI (mm)	0,020		
Díametro sistólico del VI (mm)	0,007		
Volumen de fin de diástole del VI (ml)	0,02	0,001	1,009 (1,003-1,014)
Volumen de fin de sístole del VI (ml)	0,002		
Fracción de eyección (%)	< 0,001		
Distancia caminada en 6 minutos (m)	< 0,001	< 0,001	0,989 (0,983-0,994)

tole (OR = 1,009; p = 0,001) y distancia caminada (OR = 0,989; p < 0,001) (Tabla 7).

DISCUSION

Este trabajo demuestra que 1 de cada 4 pacientes con un amplio espectro de ICC estable, manejados en un consultorio específico y tratados adecuadamente, presenta niveles de TnTc por encima de los valores normales. Además, este hallazgo se correlaciona con parámetros clínicos, funcionales y ecocardiográficos de severidad.

Las troponinas T e I son integrantes de los filamentos delgados de las fibras musculares, donde regulan la fuerza y la velocidad de la contracción. Ambas poseen isoformas cardioespecíficas, las cuales habitualmente no son dosables y su elevación es altamente específica y sensible de daño miocárdico. Su utilidad como marcador pronóstico de corto y largo plazo se ha demostrado en los síndromes coronarios agudos con o sin elevación del segmento ST, en la detección precoz del infarto de miocardio y en la estratificación de riesgo. (24-27) Su papel fundamental en estas entidades ha llevado actualmente a la necesidad de redefinir los criterios para el diagnóstico de infarto. (28, 29) Sin embargo, no son específicas de enfermedad coronaria ya que se han identificado en pacientes con diversas enfermedades asociadas con lesión miocárdica, como miocarditis, (30) toxicidad por antraclicinas, (31) accidente cerebrovascular (32) y tromboembolia pulmonar. (33) La prevalencia de niveles aumentados de troponinas T e I en la insuficiencia cardíaca varía desde el 15% hasta el 45% en pacientes estables y del 13% al 89% en la ICC descompensada. (19-22, 34-37) Esta amplia variabilidad está relacionada con los diferentes ensayos utilizados, los puntos de corte variables (para troponina T se ha empleado des-

de 0,02 a 0,20 ng/ml), (35, 36, 38) así como diferentes criterios de inclusión, desde miocardiopatías dilatadas no isquémicas, (20, 36, 37) disfunción sistólica con $Fey < 35\%$, (19) hasta edema agudo de pulmón. (22) En general todos ellos han demostrado una relación con cuadros clínicos más severos, mayor deterioro de la función ventricular y en algunos con peor pronóstico en el corto y el largo plazos. (20, 36, 39) También se ha mostrado una relación lineal entre gravedad del cuadro y mayores niveles de troponina. (21) Se han empleado diversas generaciones de ensayos de TnTc. La primera poseía hasta el 12% de reactividad cruzada del anticuerpo monoclonal con TnT de músculos en proceso regenerativo (como en la falla renal y en enfermedades neuromusculares) y la segunda, una reactividad cruzada < 0,005%. (40) La TnT de tercera generación emplea el anticuerpo M11.7 con altísima cardioespecificidad y un límite de detección de 0,010 ng/ml. Sato y colaboradores, (36) en un estudio seriado con TnT de segunda generación en miocardiopatías dilatadas idiopáticas, encontraron que el 45% de los individuos tenían valores $> 0,02$ ng/ml y describieron tres patrones evolutivos: troponina persistentemente negativa, TnT basal alta que disminuye en el seguimiento y valores persistentemente elevados. Este último grupo mostró una supervivencia menor en el seguimiento de 15,9 meses, lo cual sugiere que la liberación persistente de troponina evidencia degeneración miocítica subclínica continua asociada con el deterioro clínico.

Comparación entre los grupos con daño miocárdico y sin él

La selección de una población del consultorio específico se debe al hecho de que en estos programas se logra la optimización de la terapéutica de eficacia

probada (12-14, 41) a pesar de que se trata de individuos con enfermedad mas severa y con una tasa alta de comorbilidades. En el presente estudio, el 95% de los pacientes estaban recibiendo IECA o antagonistas de la angiotensina y el 63%, betabloqueantes. Las características generales mostraron que el grupo de lesion miocardica era de mayor edad, con origen isquemico similar, mayor historia de admision en el ultimo alto, con signos de congestion, falla renal y predominio de bloqueo de rama izquierda. Predominantemente, tenian ventriculos de mayores dimensiones y menor fraccion de eyeccion. El Doppler tisular es un nuevo metodo para analizar la velocidad de las paredes ventriculares que fue util en la evaluacion de la funcion sistolica (42,43) y diastolica. (44) Este trabajo evidencio que en pacientes con TnTc elevada las velocidades de la pared ventricular eran menores, indicando un deterioro mayor de la contractilidad. Se describieron hallazgos ecocardiograficos similares en diferentes estudios de TnTc e ICC, incluida la correlacion del nivel del marcador con fraccion de eyeccion. (21, 37, 39)

Tampoco sorprende que la capacidad funcional de los individuos con TnTc positiva estuviera disminuida, ya sea obtenida por una escala de actividad especifica, con la intencion de disminuir la subjetividad de la clasificacion de la New York Heart Association, como por un parametro de ejercicio como la caminata de 6 minutos. Esta prueba es un metodo sencillo y reproducible, que se ha empleado en la ICC para la estratificacion pronostica, la evaluacion de la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la eficacia de diversos tratamientos. (5, 18, 45-47) Su correlacion con otros metodos es aceptable, a pesar de que su utilidad comparada con el maximo consumo de oxigeno es cuestionada. (48)

Factores asociados con incremento de TnTc

De los factores asociados con el dano miofibrilar, la historia de internacion en el ultimo alto esta claramente vinculada al pronostico. En pacientes con ICC se ha comunicado una tasa de reinternaciones del 27%-49% dentro de los 3 a 6 meses luego del alta, con una mortalidad elevada. (49) Este hecho motivo por un lado que muchos programas de manejo especifico de la ICC se inicien antes del alta, (13-15) y por otro que estos casos no fueran incluidos en ensayos clinicos hasta 1-3 meses del alta. (3-8) Sin embargo, debido a una preespecificacion del protocolo, se excluyeron los casos con internacion en los ultimos 30 dias, por lo cual los mecanismos probables para explicar esta relacion podrian ser la mayor severidad de la insuficiencia cardiaca asi como una proteccion menor del tratamiento y las medidas utilizadas en el manejo que provocarian un requerimiento mayor de hospitalizaciones.

Otro hallazgo importante de este trabajo es la relacion entre diabetes y dalto miocardico, lo cual tambien se ha observado en series previas. (22) La diabetes esta presente en el 15%-25% de pacientes con ICC y se identifico como un predictor pronostico. (18, 50) En un analisis retrospectivo de los estudios SOLVD (prevencion y tratamiento) se ha demostrado la interrelacion exclusiva entre diabetes y miocardiopatia isquemica. (51) Ademas de los efectos conocidos de la diabetes en la incidencia de nuevos eventos, la hipotesis de los autores establecia que la isquemia genera un incremento en la necesidad de glucosa para glucolisis aerobica y anaer6bica con reduccion en el use de acidos grasos libres, pero para que la glucosa ingrese en el miocito se necesita la presencia de insulina. Esto no ocurre adecuadamente en diabeticos y explicaria el efecto deletereo en la sobrevida. La traduccion bioquimica de este hecho seria la degradacion miofibrilar con liberacion de troponina T.

El volumen de fin de diastole del VI fue otro marcador independiente. Si bien la fraccion de eyeccion es uno de los indicadores mas potentes de riesgo, se ha propuesto que las dimensiones del VI pueden contribuir al pronostico. (18) En pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada se comunico la asociacion entre niveles altos de troponina T ($> 0,2$ ng/ml), remodelado ventricular y pronostico. (38) En el presente estudio se observo una relacion semejante en pacientes estables, pero con valores diez veces menores de TnTc. El descenso de los niveles de TnTc se vinculo con reduccion ventricular progresiva y aumento de la Fey. (36) Ademas, el remodelado ventricular desempeña un papel central en la progresion de la ICC, (17) hasta el punto de que las drogas con impacto en la sobrevida han demostrado ademas un efecto antirremodelado. (16)

Finalmente, la distancia recorrida se asocio significativamente con TnTc elevada. La limitacion funcional en la ICC puede valorarse con distintos metodos, desde la clase funcional hasta ejercicio con determinacion de consumo de oxigeno. Una prueba de bajo esfuerzo como la caminata de 6 minutos se ha empleado con seguridad en una proporcion elevada de pacientes con ICC (84% de esta serie). La relacion podria verse como una expresion de limitacion severa en individuos con degradacion miofibrilar activa. Mas aun, en pacientes con ICC avanzada existe un fenomeno de desgaste muscular con perdida del condicionamiento fisico, fenomeno vinculado con niveles elevados de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral. La respuesta inflamatoria, particularmente en formas severas, tambien tiene un papel importante en la perpetuacion de la falla cardiaca relacionada con el remodelado ventricular. (16-18)

Implicaciones clínicas

La asociación de variables clínicas de severidad, indicadores ecocardiográficos de mayor remodelado y deterioro de la función ventricular y limitación en la capacidad funcional con incremento de TnT implica que la destrucción miofibrilar activa esta presente en la falla cardíaca; por lo tanto, la determinación de este marcador bioquímico puede emplearse para su detección en pacientes aparentemente estables. Queda por contestar la hipótesis de que la presencia y la progresión del daño están relacionadas con peor evolución, lo cual permitiría utilizarlas además para monitorear la estabilidad clínica así como la eficacia de diversos tratamientos empleados en la ICC, debido a que la reducción de sus niveles expresaría un impacto beneficioso en el pronóstico.

CONCLUSION

La utilización de la troponina T cardíaca emerge como una herramienta adicional en la valoración pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Un cuarto de la población tratada adecuadamente en forma ambulatoria mostró un valor $\geq 0,02$ ng/ml. Este hallazgo se correlacionó con medidas clínicas de severidad, remodelado ventricular y limitación funcional, lo cual prueba que el daño miocárdico persistente está relacionado con una situación adversa clínicamente inaparente. Un parámetro de laboratorio podría ser un elemento útil en la evaluación del efecto de diversas opciones terapéuticas para mejorar el pronóstico de esta enfermedad epidémica.

SUMMARY

CARDIAC TROPONIN T IN OUTPATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: CORRELATION WITH CLINICAL PARAMETERS OF SEVERITY

Objectives

To assess the prevalence of increased levels of cardiac troponin T (cTnT) in patients with chronic heart failure (CHF) and to compare markers of severity with those in patients with normal levels.

Material and method

Between January and March 2001, 177 outpatients from a Heart Failure Program were prospectively included. Patient's evaluation included clinical examination, ECG, chest X-ray, specific functional class questionnaire, 6 minute walk test and bidimensional echocardiogram. cTnT levels ≥ 0.02 ng/ml, in blood samples were considered abnormal.

Results

Increased cTnT levels were found in 44 patients

(25%) with a mean value 0.040 ± 0.027 mg/ml. Mean age in patients with elevated (group 1) and normal (group 2) cTnT levels was $66.7 \pm$ versus 62 ± 12 years old respectively ($p = 0.043$); and 73% in group 1 were males versus 65% in group 2 ($p = ns$). Medical history in groups 1 and 2 was different in terms of hospital admissions in past year (54% versus 31%, $p = 0.004$) and diabetes (36% versus 18%, $p = 0.011$). Ischemic etiology was similar between groups (59% versus 56%, $p = ns$). Functional class was higher in patients with cTnT > 0.02 ng/ml (2.7 ± 0.7 versus 2.2 ± 0.9 , $p = 0.004$) and left bundle branch block was more frequent (45% versus 25%, $p = 0.009$) in them. In groups 1 and 2 ejection fraction was 30 ± 15 versus 39 ± 15 respectively ($p < 0.001$) and walked distances were 324 ± 79 m versus 393 ± 87 m (< 0.001). In multiple regression analysis the independent markers of myocardial damage were hospitalization during the past year (OR = 2.8, IC = 1.1-6.9, $p = 0.03$), diabetes (OR = 4.7, IC 1.7-12.9; $p = 0.002$), IV end diastolic volume (OR = 1.009; IC = 1.003-1.014; $p = 0.001$) and 6 minute walked distance (OR = 0.989; IC = 0.983-0.994, $p = < 0.001$).

Conclusion

In CHF outpatients, the prevalence of ongoing myofibrillar degradation detected by increased cTnT levels was 25%. This population was older, with more severe heart failure. Independent markers of myocardial injury in this population were diabetes, clinical instability, ventricular size and functional capacity.

Key words Chronic heart failure - Troponin T - Prognosis - Echocardiography

Agradecimientos

A los doctores Pablo Bayol y Jorge Kriskovich así como a los técnicos de Ecocardiografía y de Laboratorio por la incondicional colaboración en el desarrollo del protocolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: Rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703-712.
2. Adams KF Jr. New epidemiologic perspective concerning mild-to-moderate heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 6S-13S.
3. 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.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN y col, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
6. The MERIT HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).

- Lancet 1999; 353: 2001-2007.
7. CIBIS II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 8. Packer M, Coats AJ, Fowler MB y col. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
 9. Heart Failure Society of America (HFSA) Practice Guidelines. HFSA Guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: Pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999; 5: 357-382.
 10. Consenso de insuficiencia cardíaca. Comisión de tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68 (Suppl 3): 29-43.
 11. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
 12. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA y col. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 725-732.
 13. Rich MW. Heart failure disease management: A critical review. *J Card Fail* 1999; 5: 64-75.
 14. Grady KL, Dracup K, Kennedy G y col. Team management of patient with heart failure. A statement for healthcare professionals from the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2443-2456.
 15. McAlister FA, Lawson FME, Teo KK y col. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 378-384.
 16. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling. Concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-582.
 17. Francis G. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 37S-46S.
 18. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 14S-36S.
 19. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96:2953-2958.
 20. La Vecchia L, Mezzana G, Ometto R y col. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90.
 21. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: Cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999; 138: 95-99.
 22. Perna ER, Macin SM, Mords C y col. Identificación de dano miocárdico mínimo en el edema agudo de pulmón: ¿Un nuevo marcador pronóstico? *Rev Argent Cardiol* 1997; 65 (Suppl 4): 127 (abstract).
 23. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF y col. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-1234.
 24. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac event in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
 25. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B y col. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-1349.
 26. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW y col. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000; 102: 1193-1209.
 27. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K y col. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:478-485.
 28. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP y col. Importancia de la identificación de rutina del dano miocárdico mínimo a través de la troponina T cardíaca en el síndrome coronario agudo. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 787-796.
 29. The Joint ESC/ACC Committee. Myocardial infarction re-defined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
 30. Lauer B, Niederau C, Kuhl U y col. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1354-1359.
 31. Missov E, Calzolari C, Davy JM y col. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 537-541.
 32. James P, Ellis CJ, Whitlock RM y col. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: Observational study. *BMJ* 2000; 320: 1502-1504.
 33. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V y col. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
 34. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N y col. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 608-611.
 35. Hudson MP, Oconnor CM, Gattis WA y col. Ongoing myocardial necrosis among outpatients heart failure: Implications of elevated troponin T and C-reactive protein concentration. *Eur Heart J* 2001; 21 (Suppl): 292 (abstract).
 36. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R y col. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2000; 103: 369-374.
 37. Logeart D, Beyne P, Cusson C y col. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001; 141: 247-253.
 38. Perna ER, Macin SM, Alvarenga PM y col. High levels of T troponin in heart failure are associated with ventricular remodeling and unfavorable in-hospital course. *Eur J Heart Failure* 2000; 2 (Suppl 2): 111 (abstract).
 39. Perna ER, Macin SM, Parras J. High levels of cardiac troponin T in decompensated heart failure are associated with poor long term prognosis. *Eur J Cardiac Failure* 2000; 6 (Suppl 2): 62 (abstract).
 40. O'Neil BJ, Ross MA. Cardiac markers protocols in a chest pain observation unit. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 67-86.
 41. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP y col. Impacto de un programa de tratamiento y control intensivo en el manejo de la insuficiencia cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 384-392.
 42. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N y col. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: Detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 217-223.
 43. Dagianti A, Vitarelli A, Conde Y y col. Assessment of regional left ventricular function during exercise test with pulsed tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2000; 86:30G-32G.
 44. Oki T, Tabata T, Yamada H y col. Clinical application of

- pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-928.
45. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S y col, of the SOLVD Investigators. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minutes walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270:1702.
 46. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W y col. The 6-minute walk and peak oxygen consumption in advance heart failure. Aerobic capacity and survival. *Am Heart j* 1999; 138: 618-624.
 47. Metra M, Nardi M, Giubbini R y col. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-1687.
 48. Opasich C, Pinna GD, Mazza A y col. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure. Is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J* 2001; 22: 488-496.
 49. Krumholz HM, Parent EM, Tu N y col. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997; 157: 99-104.
 50. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S y col. Diabetes mellitus: A predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1017-1020.
 51. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH y col. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 421-428.