

Valutazione prognostica in pazienti affetti da insufficienza cardiaca

Enrico Vizzardi, Savina Nodari, Claudia Fiorina, Roberto Procopio, Elena Trussardi, Antonio D'Aloia, Patrizia Rocca, Marco Metra, Livio Dei Cas

Cattedra e U.O. di Cardiologia, Università degli Studi, Brescia

Key words:
Heart failure;
Prognosis.

The prevalence of heart failure has rapidly increased in the last decade and morbidity and mortality for this disease are high. Several predictors have a prognostic value in heart failure such as clinical, hemodynamic, functional, biochemical and electrophysiological patterns. The male sex, the old age and the etiology are known to be important clinical parameters and the left ventricular ejection fraction, the cardiac output and size and the pulmonary capillary wedge pressure represent important hemodynamic parameters. In recent years, exercise testing has been used for prognostic purposes and exercise capacity is an important component of the risk profile in heart failure by assessing the maximum oxygen consumption and the anaerobic threshold. Plasma levels of noradrenaline, renin, aldosterone and natriuretic peptides are related to the severity and prognosis of heart failure as well as heart rate variability, ventricular late potentials and T-wave alternans with regard to mortality due to arrhythmias.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (9): 720-726)

© 2003 CEPI Srl

Premio Giovani Ricercatori, SIC 2002.

Ricevuto il 5 febbraio 2003; nuova stesura il 30 luglio 2003; accettato il 27 agosto 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Enrico Vizzardi

Via Bredina, 8
25128 Brescia

Nell'ultimo decennio l'incidenza di insufficienza cardiaca (IC) è drammaticamente aumentata. Si stima che negli Stati Uniti, ogni anno, vengano diagnosticati almeno 400 000 nuovi casi di IC¹⁻³. Tale patologia, oltre ad essere altamente invalidante, resta una condizione gravata da un'elevata mortalità. Sempre negli Stati Uniti, essa è la principale causa di 40 000 decessi e rappresenta una concausa di altri 250 000 decessi ogni anno. La mortalità dei pazienti con IC ha presentato una significativa riduzione nell'ultimo decennio restando, tuttavia, estremamente elevata con valori a 5 anni del 59% nei maschi e del 45% nelle donne⁴.

L'IC rappresenta la via finale di tutte le cardiopatie. Attualmente la cura più efficace, per i pazienti con IC avanzata, è rappresentata dal trapianto cardiaco. Tuttavia, la limitata disponibilità di organi rende necessaria un'accurata selezione dei pazienti da sottoporre a questo intervento^{2,3}. Per tale motivo è necessario suddividere i pazienti in categorie a basso-medio-alto rischio di mortalità, allo scopo di identificare quelli che presentano una prognosi particolarmente severa. Risulta estremamente importante, quindi, poter identificare i parametri maggiormente in grado di predire il decorso clinico dei pazienti affetti da IC.

Diversi parametri si sono dimostrati predittivi della prognosi dei pazienti con

IC: parametri clinici, parametri relativi alla funzione cardiaca, parametri di capacità funzionale, biochimici e indici di attivazione neuroumorale, parametri elettrofisiologici.

Parametri clinici

Numerosi sono gli indici clinici che si correlano con la mortalità. L'età avanzata ed il sesso maschile sono due parametri prognostici sfavorevoli. I pazienti anziani con IC hanno una mortalità e una percentuale di ospedalizzazione decisamente più elevata rispetto ai pazienti di età inferiore⁵. Anche il sesso maschile è predittivo per mortalità come è stato chiaramente dimostrato nello studio Framingham^{4,6}, ma il suo ruolo sembra minore nei casi ad eziologia ischemica^{7,8}.

Altri parametri importanti sono una bassa pressione arteriosa, la stasi giugulare, un terzo tono all'auscultazione, una frequenza cardiaca elevata, il rapporto cardio-toracico, la severità dei sintomi⁹⁻¹². Anche la causa di IC è importante con una maggior mortalità nella cardiomiopatia su base ischemica rispetto alla forma idiopatica^{8,13}. Alcune cardiomiopatie possono avere una prognosi relativamente favorevole. Sono state evidenziate remissioni spontanee in pazienti con miocardite linfocitica attiva o

con cardiomiopatia *peripartum*. L'eventuale presenza di ipertensione invece non influisce sulla mortalità potendo anzi associarsi ad una maggiore risposta alla terapia (betabloccanti, in particolare) e, di conseguenza, ad una prognosi più favorevole¹⁴.

La presenza all'elettrocardiogramma di un ritardo di conduzione intraventricolare e, in particolare, di un blocco di branca sinistra ha un importante valore prognostico sfavorevole¹⁵. Questa osservazione è stata la base dell'attuale impiego della resincronizzazione ventricolare mediante pacing in questi pazienti¹⁶.

Parametri emodinamici e di funzione ventricolare sinistra

Tra questi parametri la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) e destro, l'indice cardiaco e le dimensioni del ventricolo sinistro presentano una correlazione diretta con la sopravvivenza mentre la pressione capillare polmonare e la pressione atriale destra hanno una correlazione inversa^{9,17}. La FEVS è una misura della funzione ventricolare globale dimostratasi come una delle più potenti variabili predittive di sopravvivenza nei pazienti con IC^{3,9,12}. L'ampio impiego di tale parametro è dovuto al fatto che può essere misurato anche in modo non invasivo mediante ecocardiografia, ventricolografia radioisotopica o risonanza magnetica. Valori bassi di FEVS (< 25-30%) identificano una popolazione di pazienti con mortalità particolarmente elevata. Al di sotto di questi valori, la FEVS perde potere discriminante tra pazienti a rischio più o meno elevato. Oltre che il valore iniziale, anche le modificazioni della FEVS hanno, probabilmente, un valore prognostico. Negli studi V-HeFT VA Cooperative Studies Group, un miglioramento > 5% di questo parametro è risultato un segno prognostico molto favorevole e ha identificato un gruppo di pazienti con una bassa mortalità annuale¹⁸. Simili risultati sono stati da noi ottenuti con la terapia betabloccante: i pazienti con marcato miglioramento della frazione di eiezione dopo terapia betabloccante cronica hanno presentato una prognosi nettamente favorevole, simile a quella di soggetti normali¹⁴. Negli studi in cui sono stati considerati pazienti in classe NYHA avanzata non si è dimostrata una differenza di FEVS tra sopravvissuti e deceduti³. Nell'IC avanzata, infatti, tutti i pazienti hanno valori estremamente bassi di FEVS e diventano più importanti altre variabili quali la capacità funzionale¹⁹, il grado di attivazione neuroumorale o la risposta emodinamica a dosi ottimali di vasodilatatori²⁰. Di tutti i parametri emodinamici, quello maggiormente correlato alla prognosi sembra essere la pressione di riempimento ventricolare sinistra, generalmente misurata come pressione di incuneamento o capillare polmonare^{2,3}. È soprattutto importante una valutazione dinamica di questo parametro, considerandone il valore raggiunto dopo ottimizzazione della terapia diuretica e vasodilatatrice. La

persistenza di valori elevati di pressione capillare polmonare si associa ad una prognosi particolarmente severa mentre una sua normalizzazione (< 18 mmHg) si associa ad una bassa mortalità annuale, indipendentemente dai valori iniziali di questo parametro^{3,20,21}. Di notevole importanza ai fini prognostici, infine, risulta l'indice di lavoro ventricolare sinistro valutato sia a riposo che, soprattutto, durante sforzo. Esso ha fornito una stratificazione più accurata per quei pazienti che al test da sforzo cardiopolmonare presentano un consumo di ossigeno (VO₂) di picco basso, permettendoci di differenziare la ridotta capacità funzionale dovuta a cause extracardiache, come il decondizionamento muscolare, da una disfunzione ventricolare vera e propria^{22,23}.

La frazione di eiezione del ventricolo destro è risultata correlata con la sopravvivenza dei pazienti con IC^{24,25} non solo quando misurata con termodiluizione ma anche con ecocardiografia tramite l'escursione sistolica del piano anulare tricuspidalico che all'analisi multivariata è risultata anch'essa un fattore prognostico indipendente²⁶.

Diversi parametri ecocardiografici si sono dimostrati essere ottimi indici prognostici indipendenti in grado di aggiungersi, se non, in alcuni casi, di sostituire i parametri emodinamici invasivi. Tra questi, vanno ricordati i volumi telediastolico e telesistolico^{27,28}, l'indice di sfericità del ventricolo sinistro, l'indice di asinergia²⁹, la presenza di insufficienza mitralica o tricuspidae³⁰. Negli ultimi anni numerosi studi hanno valutato la fase diastolica con l'ecocardiografia Doppler dimostrando la possibilità di sostituire, con questi parametri, la valutazione invasiva delle pressioni di riempimento ventricolari. Si è così osservato che un pattern di riempimento di tipo restrittivo (con tempo di decelerazione < 120-140 ms) è correlato con un'elevata mortalità^{31,32} e che la regressione di tale pattern dopo terapia medica indica una migliore prognosi rispetto a coloro che lo mantengono³³⁻³⁵. La valutazione di tali indici in corso di test farmacologici potrebbe fornire ulteriori informazioni prognostiche³⁶. Anche il riscontro di ipertensione polmonare è risultato un marker prognostico e strettamente correlato con la disfunzione diastolica³⁷. È stato recentemente descritto un indice globale della funzione miocardica, sia sistolica che diastolica, detto "myocardial performance index", corrispondente al rapporto tra la somma dei tempi di contrazione e rilassamento isovolumetrico ed il tempo di eiezione. Esso è risultato correlato alla severità dell'IC e della compromissione emodinamica oltre che alla prognosi³⁸.

Nei pazienti con coronaropatia e disfunzione ventricolare sinistra è estremamente importante poter identificare coloro che possono beneficiare degli interventi di rivascolarizzazione¹³ e, a tale scopo, bisogna individuare quelle regioni scarsamente contrattili ma vitali; tale valutazione può essere effettuata usando le tecniche di imaging di perfusione, la tomografia ad emissione di positroni^{39,40} e l'ecocardiografia⁴⁰. La riserva contrattile che si può evocare con dobutamina durante ecocar-

diografia si è dimostrata essere correlata ad un'immediata reversibilità postchirurgica della disfunzione miocardica⁴¹. Una recente metanalisi sull'argomento⁴² ha dimostrato una stretta correlazione tra la vitalità miocardica ai test non invasivi e la sopravvivenza dopo rivascularizzazione nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra.

Capacità funzionale

I pazienti affetti da IC caratteristicamente hanno una ridotta tolleranza allo sforzo, lamentando dispnea da sforzo ed astenia. È necessario riuscire a quantificare la sintomatologia lamentata dal paziente essendo ben definita la correlazione tra capacità funzionale e sopravvivenza. Questo può essere fatto tramite una valutazione soggettiva (classificazione NYHA) o, meglio, oggettiva (test da sforzo). La classificazione NYHA viene utilizzata come misura soggettiva della capacità funzionale e in molti studi la mortalità annuale in pazienti in classe NYHA IV supera il 50%³, per cui i criteri NYHA sono molto utili nel predire la prognosi di tali pazienti. Nei pazienti con sintomatologia di minore gravità si osserva una sovrapposizione per quanto riguarda il tasso di mortalità tra i pazienti in classe NYHA II e III, ma ciò dipende dalla difficoltà a classificare i pazienti nelle suddette categorie. Metodi standardizzati di test da sforzo, con la concomitante analisi dei gas respiratori, sono stati messi a punto per una misurazione oggettiva della capacità funzionale. La durata totale dell'esercizio è una misura estremamente poco accurata della capacità funzionale⁴³⁻⁴⁸. La misurazione del VO_2 e della soglia anaerobica durante l'esercizio rappresenta un metodo oggettivo e riproducibile per caratterizzare la riserva cardiaca⁴⁵. Essa permette di ottenere parametri come il VO_2 al massimo dello sforzo o in corrispondenza della soglia anaerobica dimostratisi avere valore prognostico indipendente nei pazienti con IC cronica^{44,47}. Il VO_2 di picco corrisponde alla media del VO_2 negli ultimi 30 s di esercizio ed è correlato principalmente al valore di gittata cardiaca raggiunto^{45,47}. Esso, quindi, misura anche la riserva cardiovascolare del paziente. Il riscontro di un valore di VO_2 di picco 10 ml/kg/min identifica un gruppo di malati a prognosi pessima in cui vi è l'indicazione al trapianto cardiaco^{3,43}.

Anche la misurazione del VO_2 di picco ha, tuttavia, importanti limiti. In primo luogo, questo parametro è condizionato anche da fattori demografici quali l'età, il sesso, l'etnia del paziente. L'influenza di questi fattori può, comunque, essere eliminata esprimendo il VO_2 di picco come percentuali dei valori massimi teorici, corretti per età, sesso, etnia e superficie corporea, anziché soltanto come valori assoluti, corretti solo per il peso corporeo. Un basso VO_2 di picco può, tuttavia, essere causato, oltre che da una compromissione della portata cardiaca, anche da fattori periferici, quali una ridotta risposta vasodilatatrice allo sforzo e, soprattutto, modifi-

cazioni della composizione e del metabolismo delle fibre muscolari scheletriche. Queste ultime si sono rivelate le principali responsabili dei sintomi in almeno il 50% dei pazienti⁴⁶. L'identificazione di questi pazienti si ottiene solo con la misurazione diretta della risposta emodinamica all'esercizio^{22,47}.

Un'altra metodica quale il "6-minute walk test" è stata sviluppata per valutare la tolleranza allo sforzo sottomassimale; nello studio SOLVD⁴⁸ i pazienti in grado di percorrere solo brevi distanze avevano una maggiore incidenza di ospedalizzazioni o morte.

Parametri biochimici e indici di attivazione neuromorale

Nei pazienti con IC sono stati osservati aumenti dei livelli plasmatici di norepinefrina, renina, aldosterone, vasopressina, peptide natriuretico atriale e prostaglandine. L'entità di queste modificazioni è correlata con la severità della disfunzione ventricolare e dei sintomi. Soprattutto, essa è risultata correlata in modo indipendente con la prognosi dei pazienti. Ad esempio, i pazienti degli studi SOLVD con più elevati valori di norepinefrina plasmatica hanno presentato una prognosi peggiore nonostante l'assenza di sintomi e diversi gradi di disfunzione ventricolare sinistra^{12,49,50}. Questi risultati tendono a mostrare che l'attivazione neuromorale non è solo un epifenomeno, conseguente ad una maggiore gravità della malattia, ma è anche un fattore responsabile della sua progressione e peggioramento. Oltre che con la norepinefrina, la mortalità è risultata strettamente correlata anche con i livelli plasmatici di renina^{49,51}, vasopressina⁵² e fattore natriuretico atriale^{52,53}, endotelina-1^{54,55}, la molecola di adesione intracellulare-1⁵⁵, le citochine, in particolare il recettore solubile di tipo II per il fattore di necrosi tumorale-alfa⁵⁶.

Correlata con il grado di attivazione neuromorale è l'iposodiemia. Essa è risultata un altro importante fattore prognostico, soprattutto prima dell'introduzione degli ACE-inibitori⁵⁷. I pazienti iposodiemici presentano una maggiore compromissione emodinamica e di altri organi (rene e fegato, in particolare), hanno una maggiore attivazione neuromorale e tollerano meno facilmente l'introduzione degli ACE-inibitori. Quest'ultimo aspetto fa sì che la perfusione tissutale sia, in essi, maggiormente dipendente dall'attivazione del sistema renina-angiotensina. Tuttavia, proprio a causa della marcata attivazione di questo sistema, i pazienti iposodiemici sono anche quelli che, a lungo termine, beneficiano maggiormente degli ACE-inibitori. Meno importante sembra invece il significato prognostico di altre alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesemia)⁵⁷.

L'insufficienza renale è uno dei più importanti fattori di rischio indipendente per mortalità in pazienti affetti da IC. Il livello della funzione renale e la mortalità sono correlati a tal punto che un modesto peggiora-

mento della funzione renale è associato ad un aumentato rischio di morte⁵⁸⁻⁶¹. È stato dimostrato che nell'IC severa coloro che presentavano la funzione renale più compromessa avevano un rischio di mortalità 3 volte più alto rispetto a quelli con funzione migliore e che un aumento di 0.3 mg/dl della concentrazione plasmatica di creatinina con un valore finale ≥ 1.5 mg/dl aveva un elevato valore predittivo per mortalità e durata di ospedalizzazione^{61,62}.

Tra gli altri parametri biochimici che routinariamente vengono valutati in un paziente con IC, quelli di funzionalità epatica hanno dimostrato anch'essi un valore prognostico⁶³.

Aritmie

Nei pazienti con IC la morte può sopraggiungere per cause aritmiche. Queste rappresentano la causa di morte nei pazienti con classi funzionali NYHA più basse mentre la causa di decesso in classe NYHA IV dipende soprattutto dall'aggravamento dell'IC. Tra gli eventi aritmici l'incidenza di tachicardia ventricolare e/o fibrillazione ventricolare proporzionalmente più elevata nei pazienti in classe NYHA I-II, rispetto ai pazienti nelle fasi più avanzate dello scompenso cardiaco in cui altri meccanismi, come ad esempio la dissociazione elettromeccanica o l'insufficienza di pompa sono più frequenti⁶³.

La stratificazione del rischio aritmico in pazienti con IC è un problema di grande complessità. I parametri prognostici sopraindicati, come la frazione di eiezione, la capacità funzionale, il VO_2 di picco, sono degli indici aspecifici di un aumento del rischio complessivo di morte, senza essere in grado di rivestire un ruolo specifico nella stratificazione prognostica del rischio per morte aritmica.

A tal proposito le metodiche non invasive per la stratificazione prognostica del rischio di morte aritmica sono attualmente rappresentate dalla variabilità della frequenza cardiaca, i baroriflessi, i potenziali tardivi ventricolari e le "T-wave alternans".

La variabilità della frequenza cardiaca è un indice della bilancia neuroadrenergica e sembrerebbe essere un importante marker di mortalità nell'IC⁶⁴. L'intervallo RR presenta variazioni intorno ad un valore medio anche nel soggetto a riposo e tale variabilità risente di una fine regolazione neurovegetativa. È noto che i soggetti con IC, a differenza dei soggetti normali, presentano una riduzione del tono vagale cardiaco, indicata da una più bassa componente ad alta frequenza all'analisi spettrale. Al contrario, la componente a bassa frequenza, indice di attività simpatica, è risultata, nella maggior parte degli studi, aumentata nei pazienti con IC, soprattutto se lieve. In particolare si è visto che la componente a bassa frequenza all'analisi spettrale è aumentata nei pazienti in classe NYHA I-II, mentre è completamente assente nei pazienti emodinamicamen-

te più compromessi⁶⁵. L'estrema attivazione del sistema simpatico porterebbe, infatti, alla riduzione della variabilità totale della frequenza cardiaca in questi pazienti. Solo recentemente tuttavia è stato possibile osservare una relazione tra mortalità aritmica e riduzione della variabilità della frequenza cardiaca grazie all'utilizzo però di metodiche più complesse per ora di uso limitato⁶⁶. Inoltre, la riduzione della variabilità della frequenza cardiaca è stata frequentemente associata ad un aumentato rischio di morte improvvisa nei pazienti con cardiopatia postinfartuale, mentre il ruolo di questa metodica nell'identificazione dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica è più controverso.

La compromissione del riflesso barorecettoriale invece si verifica precocemente nei pazienti con IC⁶⁷ ed è stato ritenuto che contribuisca all'attivazione simpatica che accompagna l'evoluzione dello scompenso cardiaco. Numerosi studi mostrano che la ridotta sensibilità barorecettoriale risultava un marker prognostico più valido nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa postinfartuale piuttosto che in quelli con cardiomiopatia dilatativa idiopatica^{68,69}.

La morfologia dell'onda T cambia di polarità da un battito all'altro. Questo fenomeno non è comune, ma può essere presente in condizioni associate ad un'aumentata vulnerabilità alla fibrillazione ventricolare come l'ischemia miocardica acuta, l'angina variante, la sindrome del QT lungo. Lo sviluppo di metodiche di "averaging" ha permesso di evidenziare anche le più sottili modificazioni della morfologia dell'onda T: la microalternanza dell'onda T, non visibile in un normale tracciato elettrocardiografico.

Recentemente è stato dimostrato che nei pazienti con IC la positività del test per la microalternanza dell'onda T era in grado di identificare un sottogruppo di pazienti ad alto rischio di tachicardia o fibrillazione ventricolare, mentre la negatività del test presentava un valore prognostico negativo elevato valido sia per i pazienti con cardiomiopatia dilatativa su base ischemia che non ischemica⁷⁰. Questa nuova metodica non invasiva sembra avere tutti i presupposti, quindi, per divenire una componente fondamentale nella stratificazione del rischio aritmico in pazienti con IC.

La presenza di potenziali tardivi ventricolari indica zone di rallentata conduzione intraventricolare che si osservano nella cardiopatia ischemica ed è stata correlata ad un'aumentata probabilità di sviluppare una tachicardia ventricolare sostenuta in pazienti con pregresso infarto miocardico⁷¹. Risultati contraddittori, invece, sono stati ottenuti in numerosi studi che non hanno evidenziato una correlazione con la comparsa di eventi aritmici ed i potenziali tardivi ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica⁷². Per quanto riguarda lo studio elettrofisiologico endocavitario, esso ha valore prognostico solamente nei pazienti con cardiomiopatia ad eziologia ischemica mentre scarso è il valore nelle forme dilatative idiopatiche^{73,74}.

I dati fin qui riportati sono riferiti allo scompenso cardiaco da disfunzione sistolica, ma un cenno a parte merita la prognosi dell'IC da disfunzione diastolica. L'influenza dello scompenso da disfunzione diastolica sulla sopravvivenza non è stata ben studiata in modo prospettico ma sulla base dei trial clinici è convinzione diffusa che sia inferiore rispetto alla disfunzione sistolica. Alcuni studi hanno riportato una mortalità attorno all'8% in tali pazienti⁷⁵, ben più bassa rispetto a quella di pazienti con frazione di eiezione depressa; tuttavia altri studi non hanno riportato differenze significative sul rischio di morte^{76,77}. Quindi non è ancora chiaro se i pazienti con funzione sistolica preservata abbiano una prognosi simile a quelli con funzione sistolica depressa; probabilmente la prognosi dello scompenso diastolico è maggiormente in rapporto alla natura e reversibilità dei fattori in grado di ridurre le alterazioni funzionali diastoliche.

Riassunto

Nell'ultimo decennio l'incidenza di insufficienza cardiaca (IC) è drammaticamente aumentata e tale patologia, oltre ad essere altamente invalidante, resta una condizione gravata da un'elevata mortalità. Diversi parametri si sono dimostrati predittivi della prognosi dei pazienti con IC: parametri clinici, parametri emodinamici relativi alla funzione cardiaca, parametri di capacità funzionale, biochimici e indici di attivazione neuroumorale, parametri elettrofisiologici. Tra i parametri clinici ricordiamo in particolare il sesso maschile, l'età avanzata e la coronaropatia come causa della cardiomiopatia. Tra i parametri emodinamici la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e destro, l'indice cardiaco, le dimensioni del ventricolo sinistro e la pressione capillare polmonare sono di estrema utilità per la stratificazione prognostica, così pure come la valutazione funzionale attraverso il monitoraggio dei gas respiratori in particolare la misurazione del consumo di ossigeno e della soglia anaerobica. Tra i parametri biochimici e indici di attivazione neuroumorale ricordiamo i livelli plasmatici di norepinefrina, renina, aldosterone, vasopressina, peptide natriuretico atriale e prostaglandine. Infine le metodiche non invasive per la stratificazione prognostica del rischio di morte aritmica sono attualmente rappresentate dalla variabilità della frequenza cardiaca, i baroriflessi, i potenziali tardivi ventricolari e le "T-wave alternans".

Parole chiave: Insufficienza cardiaca; Prognosi.

Bibliografia

1. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al. Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health pro-

- fessionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1061-79.
2. Stevenson LW, Warner SL, Steimle AE, et al. The impending crisis awaiting cardiac transplantation. Modeling a solution based on selection. *Circulation* 1994; 89: 450-7.
3. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 3593-612.
4. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-402.
5. Hughes CV, Wong M, Johnson G, Cohn JN. Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl): VII111-VII117.
6. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
7. Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1781-8.
8. 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: 1002-8.
9. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 574-81.
10. Anker SD, Ponokowsky P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.
11. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen T, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
12. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiThoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine are determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl): VI5-VI16.
13. Metra M, Nodari S, Trussardi E, Vizzardi E, Dei Cas L. Cardiomiopatia dilatativa: quando è indicata e cosa richiedere alla valutazione invasiva. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 412-8.
14. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Giubbini R, Manca C, Dei Cas L. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J* 2003; 145: 292-9.
15. Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, et al, for the Italian Network on Congestive Heart Failure. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Eur Heart J* 2002; 23: 1692-8.
16. Kerwin WF, Paz O. Cardiac resynchronization therapy: overcoming ventricular dyssynchrony in dilated heart failure. *Cardiol Rev* 2003; 11: 221-39.
17. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson MW, et al. Impact of left

- ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 672-6.
18. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl): VI17-VI23.
 19. Tabet JY, Logeart D, Geyer C, et al. Comparison of the prognostic value of left ventricular filling and peak oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1864-71.
 20. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-54.
 21. Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky-Fallick C, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1165-72.
 22. Metra M, Faggiano P, D'Aloia A, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 943-50.
 23. Roul G, Moullichon ME, Bareiss P, et al. Prognostic factors of heart failure in NYHA class II or III: value of invasive exercise hemodynamic data. *Eur Heart J* 1995; 16: 1387-98.
 24. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1143-53.
 25. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-8.
 26. Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspidal annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 837-42.
 27. 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. V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl): VI65-VI70.
 28. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2577-82.
 29. Madsen BK, Videbaek R, Stokholm H, Mortensen LS, Hansen JF. Prognostic value of echocardiography in 190 patients with chronic congestive heart failure. A comparison with New York Heart Association functional classes and radionuclide ventriculography. *Cardiology* 1996; 87: 250-6.
 30. Koelling TM, Aaronson KD, Cody R, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144: 524-9.
 31. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 383-90.
 32. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 132-9.
 33. Temporelli PL, Corrà U, Imparato A, Bosimini E, Scapella-
to F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1591-7.
 34. Traversi E, Pozzoli M, Cioffi G, et al. Mitral flow velocity changes after 6 months of optimized therapy provide important hemodynamic and prognostic information in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1996; 132: 809-19.
 35. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-12.
 36. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1222-30.
 37. Sun JP, James KB, Yang XS, et al. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1583-7.
 38. Bruch C, Schmermund A, Marin D, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1888-95.
 39. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991; 83: 26-37.
 40. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, Smith WH, Beller GA. Comparison of rest thallium-201 imaging and rest technetium-99m sestamibi imaging for assessment of myocardial viability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1592-7.
 41. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversibly dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 617-26.
 42. Allman K, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson J. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-8.
 43. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
 44. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002; 106: 3079-84.
 45. Metra M, Raddino R, Dei Cas L, Visioli O. Assessment of peak oxygen consumption, lactate and ventilatory thresholds and correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1127-33.
 46. Wilson JR, Rayos G, Yeoh T, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 429-35.
 47. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Cardiac hemodynamic response to exercise in heart failure. *Heart Failure* 1999; 15: 16-28.
 48. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality

- ty and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993; 270: 1702-7.
49. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl): VI40-VI48.
 50. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of left ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1410-20.
 51. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75 (Part 2): IV80-IV92.
 52. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-9.
 53. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; 20: 1799-807.
 54. Pousset F, Isnard R, Lechat P, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 254-8.
 55. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukui 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: 803-8.
 56. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479-86.
 57. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-67.
 58. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; 128: 564-74.
 59. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC III, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1106-13.
 60. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955-62.
 61. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-9.
 62. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-41.
 63. Batin P, Wickens M, McEntegat D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1613-8.
 64. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 65. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1645-50.
 66. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1100-7.
 67. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101: 8-10.
 68. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-11.
 69. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 3450-8.
 70. Klingenhoben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356: 651-2.
 71. El-Sherif N, Denes P, Katz R, et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 908-14.
 72. Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour Holter electrocardiography. *Am Heart J* 2000; 140: 43-51.
 73. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
 74. Brebilla-Perrot B, Donetti J, de la Chaise AT, Sadoul N, Aliot E, Juilliere Y. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 121 (Part 1): 1124-31.
 75. Vasan R, Benjamin E, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-74.
 76. Senni M, Tribouilloy C, Rodeheffer R, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
 77. McDermott MM, Feinglass J, Lee PI, et al. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134: 728-36.