

Disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática

Héctor H. Tacchi*

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico habitualmente *progresivo* que con frecuencia comienza como disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) y culmina con las manifestaciones clínicas conocidas. Basándonos en las *Guías para la evaluación y el manejo de la IC crónica del ACC/AHA del 2005*¹, en donde identifican 4 estados, esta condición progresiva comienza con la presencia de factores de riesgo para disfunción cardíaca, continúa con cambios estructurales y funcionales cardíacos asintomáticos, y luego sigue el desarrollo del cuadro clínico de IC, incapacidad y muerte. En general, los individuos con DSVI son tempranamente asintomáticos, debido a mecanismos compensatorios en los que intervienen el sistema nervioso autónomo (SNA), las neurohormonas y los cambios en la estructura y en la función miocárdica. Sin embargo, la DSVI puede progresar a pesar de esos mecanismos compensatorios, y más aun, sin que haya injuria miocárdica recurrente.

Todos conocemos que la IC sintomática, a pesar de los notables progresos en su tratamiento, sigue teniendo un pobre pronóstico y, seguramente, la mejor opción para detener o enlentecer su evolución podría ser a través de la implementación de estrategias dirigidas a la prevención del desarrollo de la IC clínicamente evidente.

La naturaleza *progresiva* de la IC ha generado gran interés en sus estados tempranos o preclínicos. Las *Guías para la evaluación y el manejo de la IC presentadas por el ACC/AHA*¹ incluyen cuatro estados progresivos: los estados A, B, C, y D. Los estados A y B corresponden a los estadios asintomáticos, pero mientras el estado A está libre de alteraciones estructurales cardíacas, el estado B se caracteriza por ser asintomático, pero presenta alteraciones en la estructura y en la función cardíaca.

* Jefe Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Instituto Alexander Fleming. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Héctor H. Tacchi.
Moldes 2166, PB "C"
1428 - Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: hectortacchi@uolsinectis.com.ar

Trabajo recibido: 22/03/2007
Trabajo aprobado: 23/04/2007

Definición de la DSVI asintomática

La disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática (DSVIA) designa al cuadro sin síntomas ni signos físicos evidentes de IC, pero con DSVI; aún cuando de los estudios revisados, muy pocos especificaron criterios de definición de IC. Los autores de la mayoría de los estudios usaron el término DSVIA, no obstante, puede ser un nombre inapropiado. Los términos alternativos como por ejemplo "*DSVI sin clínica de IC*", "*DSVI preclínica*" o "*DSVI subclínica*" podrían ser tal vez más apropiados².

Primera etapa Prevalencia de la DSVIA en la comunidad

En una primera etapa de la investigación de este tema, son primordiales dos trabajos publicados en 1992, en los cuales por primera vez se habla de la DSVIA. Se trata de los estudios controlados randomizados SOLVD³ y SAVE⁴, en donde se hace el seguimiento de grupos de pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos asignados al tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) vs placebo.

A partir de estas publicaciones, algunos investigadores han propuesto la idea de que se debería realizar un amplio relevamiento en la comunidad para tratar de identificar individuos con DSVIA, con la esperanza que el hallazgo temprano de esta condición, les daría la oportunidad de reducir el riesgo de desarrollar IC.

Los datos sobre la prevalencia de la DSVIA eran limitados, y a partir de este concepto, comenzaron a aparecer trabajos particularmente basados en la comunidad, en donde se trató de averiguar qué pasaba con los habitantes de poblaciones, que más tarde algunas, fueron la base de estudios mayores. Entre 1992 y 2003, aparecieron varias publicaciones sobre este tema. El primer estudio específico en hablar de DSVIA, fue un trabajo del grupo de *Framingham Heart Study*⁵, publicado en 1992. Se trataba de un estudio epidemiológico prospectivo de residentes de Framingham en donde incluyeron 1493 participante, sólo hombres, sin enfermedad cardiovascular (CV) sintomática, evaluados con ecocardiograma modo M, y seguidos durante 4 a 6 años. El criterio utilizado para evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI)

fue la fracción de acortamiento, y encontraron una prevalencia de DSVIA del 5,1%.

Posteriormente, siguieron varios estudios con diferentes diseños, distintos criterios de inclusión, diferentes métodos de evaluación de la FSVI, distintos rangos de edad, etc. Desde el punto de vista del diseño de los estudios revisados, seis de ellos estaban basados en participantes de la comunidad, incorporados en estudios de cohortes longitudinales: *Mónica Proje*⁶, *Rotterdam Study*⁷, *Strong Heart Study*⁸, *Cardiovascular Health Study 2001*⁹ y *2002*¹⁰. Otros siete estudios basados en la comunidad fueron derivados de muestras randomizadas de registros de la población (Hedberg y col.¹¹, *Helsinki Ageing Study*¹² y *Minnesota 2003*¹³), de prácticas de cuidados primarios (Davies y col.¹⁴, Nielsen y col.¹⁵, *ECHOES Study*¹⁶), o en grupos de práctica simple (Morgan y col¹⁷).

Otro de los puntos claves en los estudios tenidos en cuenta en esta revisión, fue el criterio utilizado para definir la DSVI. Todos los trabajos usaron el ecocardiograma para evaluar la FSVI; el índice más comúnmente usado fue la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI), calculada por los métodos habituales conocidos. Se utilizaron distintos puntos de corte de la FE, la mayoría elegidos empíricamente.

En definitiva, estos primeros estudios publicados fueron el primer intento para averiguar cual es la prevalencia de la DSVIA en distintas comunidades; pero dado los inconvenientes observados por la falta de uniformidad de los métodos utilizados, de los criterios de inclusión, de las definiciones, etc.; los resultados fueron muy diferentes (Tabla 1). Los trabajos analizados anteriormente, son, como vimos, estudios basados en la población general. Además, también se publicaron estudios en poblaciones con una patología determinada, con algún factor de riesgo conocido para IC, como por ejemplo la hipertensión arterial (HTA).

El primer trabajo hallado fue el *HiperGen Study 2001*¹⁸, es un estudio precisamente basado en la población hipertensa sin evidencias clínicas de IC, birracial (blancos y negros), en donde intervinieron 2086 participantes de 23 a 87 años de edad. No se hizo seguimiento y el objetivo fue identi-

ficar la prevalencia de la DSVIA leve y severa. Utilizaron como criterio de DSVIA leve una FE entre el 41% y el 54%; y severa < al 40%. Los resultados arrojaron una prevalencia de DSVIA leve del 10% y severa del 4%.

Otro estudio más reciente es el estudio del grupo Piuma publicado en 2005, *DSVIA en la HTA Esencial*¹⁹. Es un registro prospectivo observacional en pacientes con HTA no tratados y sin complicaciones. Intervinieron 2384 participantes con una edad promedio de 50 años sin enfermedades CV, y fueron seguidos durante 17 años. Los objetivos fueron evaluar la prevalencia, determinantes y el pronóstico de la DSVIA en esa población. El criterio utilizado para el diagnóstico de DSVI fue una FE < del 50%. La prevalencia de la DSVIA en esta población en estudio fue del 3,6%.

Otras causas forman el espectro de las patologías que pueden llevar a una IC, como ser: miocardiopatía dilatada idiopática, miocardiopatía diabética, DSVI por marcapasos endocavitario debido a enfermedad del nódulo sinusal, hipertiroidismo, enfermedad de Chagas y naturalmente pacientes con infarto de miocardio (IAM) sin IC.

No obstante los estudios comentados anteriormente, la historia natural de la DSVIA es poco conocida en individuos *no seleccionados*.

Con el propósito de definir las probables estrategias terapéuticas de estos individuos, es interesante entender: ¿qué proporción de sujetos con DSVIA van a progresar a IC?, ¿cuál es el tiempo necesario para tal progresión?, ¿qué factores acompañan la transición desde la fase preclínica hasta la aparición de la enfermedad clínicamente evidente?, entre otros datos.

Los estudios controlados randomizados nos dan una información respecto del pronóstico asociado con la DSVIA, y también nos han demostrado que el tratamiento farmacológico mejora significativamente los resultados clínicos en este grupo de pacientes^{3,4}. Sin embargo, estos ensayos clínicos tienen un especial sesgo de selección que limitan su generalización a la población total. Por ejemplo, los participantes de los estudios SOLVD y SAVE estaban conformados por individuos predominantemente de edad media, y en su mayoría con historia de infarto; en contraste con los indivi-

Tabla 1.

ESTUDIOS	EDAD	CRITERIO DIAG. DSVI	PREVALENCIA DSVIA
Framingham Hearth Study 1992 ⁵	28-62	Frac. Ac < 0,30	5,1%
Helsinki Ageing Study ¹²	75-86	Frac. Ac < 0,25	8,6%
Monica Proje Glasgow ⁶	25-74	FE < 48%	1,4%
Morgan y colaboradores ¹⁷	70-84	Cualitativo	3,9%
Rotterdam Study ⁷	55-95	Frac. Ac < 0,25	2,9%
Cardio Vasc. Health Study 2001 ⁹	65-100	Cualitativo	2,5%
Strong Hearth Study ⁸	45-74	FE < 54%	2,9%
Hedberg y colaboradores ¹¹	> 70	FE < 43%	3,2%
Nielsen y colaboradores ¹⁵	> 50	FE < 45%	2,9%
Davies y colaboradores ¹⁴	> 45	FE < 50%	0,9%
Cardio Vasc Health Study 2002 ¹⁰	> 65	Cualitativo	2,5%
Echoes Study ¹⁶	> 45	FE < 40%	1,8%
Minnessota 2003 ¹³	> 42	FE < 50% - < 40%	6,5%-1,8%

DSVI: Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. DSVIA: Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática.

duos de la comunidad con DSVIA, quienes son habitualmente más viejos y a menudo no tienen historia de infarto previo.

Segunda etapa Historia natural de la DSVIA en la comunidad

En el año 2003, aparece el estudio, tal vez, más importante en esa segunda etapa de la investigación de la DSVIA. Se trata del ensayo del grupo de *Framingham Heart Study: Historia Natural de la DSVIA en la Comunidad*²⁰.

El objetivo del estudio fue caracterizar la historia natural de la DSVIA, estudiando individuos no seleccionados de la comunidad. Desde el estudio Framingham, ingresaron 4257 participantes (56% mujeres) a quienes se les efectuó un ecocardiograma de rutina. Se excluyeron sujetos con un ecocardiograma inadecuado (671), con una historia de IC (69), y menores de 40 años (203). Se les realizó a los 4257 participantes una historia médica, examen físico, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma.

Según el ecocardiograma, los sujetos fueron clasificados: con función sistólica normal (FE > 50%), disfunción sistólica leve (FE 40% al 50%) y disfunción sistólica moderada a severa (FE < 40%).

En este gran estudio de un bien caracterizado grupo poblacional, basado en la comunidad, se evaluaron la prevalencia de DSVIA, la incidencia de IC en el seguimiento, el tiempo de aparición de la IC, el pronóstico de los participantes con DSVIA al ingreso según el grado de disfunción, y se buscaron predictores de IC y muerte en individuos con DSVIA.

De los 4257 participantes, hubo 129 con DSVIA al ingreso, lo que corresponde a una prevalencia total del 3,0%; ellos fueron predominantemente hombres (86%) y su frecuencia aumentaba con la edad. El 49% de los participantes con DSVIA había tenido infarto previo, mientras que sólo el 2% de aquellos con FSVI normal padecieron un infarto previo. Otro hallazgo importante fue que de los 129 participantes con DSVIA, el 61% era de grado leve (FE entre 40%-50%). Durante los 12 años de seguimiento del estudio (promedio 5 años), el 26% (34) de los sujetos con DSVIA desarrollaron IC; mientras que de los participantes sin DSVI, el 3,4% desarrollaron IC.

Los autores demostraron, además, que los sujetos con mayor grado de severidad de DSVIA tenían mayor riesgo de progresar a IC, comprobándose que desarrollaron IC 3,9 de cada 100 personas por años cuando la DSVIA era leve, y 9,6 por cada 100 personas por años cuando la DSVIA era moderada a severa.

La sobrevida media libre de IC fue de 10,3 años para sujetos con DSVIA leve, y de 5,9 años para aquellos con DSVIA moderada a severa, con un promedio de 7,1 años.

De las 34 personas con DSVIA que desarrollaron IC en el seguimiento, el 29% habían sufrido un IAM en el tiempo transcurrido entre el ingreso y la aparición clínica de IC. En total, el 62% los sujetos con DSVIA que desarrollaron IC tenían una historia de infarto de miocardio anterior o durante el tiempo transcurrido hasta la aparición de IC clíni-

camente evidenciable.

Durante el seguimiento, murieron el 40% de los 129 sujetos con DSVIA, y el 12% de los que no tenían DSVI al ingreso. La muerte de los participantes con DSVIA fue atribuida a enfermedad coronaria en el 40%, a otras causas CV en el 21%, a causas no CV en el 35% y a causas desconocidas en el restante 4%. El 43% de las muertes por enfermedad coronaria fueron por muerte súbita.

Otro detalle interesante es que los participantes con DSVIA que fallecieron no necesariamente pasaron por la etapa de IC antes de la muerte, el 56% de estos individuos que fallecieron no desarrolló IC clínicamente evidenciable.

El estudio, además, halló como predictores significativos de IC en sujetos con DSVIA la ocurrencia de un infarto de miocardio en el tiempo transcurrido entre el ingreso y la aparición clínica de IC, y la severidad de la DSVIA. Los predictores multivariados de muerte fueron similares: la edad, el infarto de miocardio y la severidad de la DSVIA.

En resumen, los individuos con DSVIA presentan riesgo de progresión a IC casi 5 veces mayor, lo cual es independiente de los factores de riesgo CV basales; pero son influenciados por el grado de severidad de la DSVIA.

La incidencia anual de IC dentro de los participantes con DSVIA moderada a severa fue del 9,6%. La DSVIA de grado leve presentan también un mal pronóstico, con una tasa de IC y muerte 2 a 4 veces mayor que la de individuos con FSVI normal.

Llamativamente, la sobrevida media libre de IC en participante con DSVIA leve fue de casi de 10 años, esta amplia ventana de tiempo brinda la oportunidad para que estos individuos puedan ser identificados y tratados, y así, prevenir el desarrollo de IC y muerte.

Los resultados de este estudio enfatizan la necesidad de definir el manejo óptimo de los pacientes con DSVIA.

Tercera etapa DSVIA: estado B de la clasificación de IC

Una tercera y última etapa en el desarrollo de la investigación de la DSVIA ha comenzado recientemente. Tenemos que hablar de los estudios de más reciente aparición que se refieren a los distintos estados de la IC, enfatizando la importancia del estado B de la clasificación de la IC del ACC/AHA¹.

Recientemente, Lee R. Goldberg y Mariell Jessup²¹ publicaron un trabajo específico sobre el estado B de la IC, en donde destacan el concepto ya conocido y estimando que el número de pacientes con DSVIA que corresponden al estado B es 4 veces mayor que el número de pacientes sumados de los estados C y D.

Estos autores hacen interesantes comentarios sobre la etiología de la DSVIA en los pacientes del estado B. Teniendo en cuenta los factores de riesgo para IC, los más fuertemente asociados con IC son: edad, sexo masculino, HTA, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el ECG, infarto de miocardio, diabetes mellitus (DBT), enfermedad valvular cardíaca y obesidad²².

Luego de comentar varios trabajos sobre el tema, conclu-

yen remarcando la importancia de la DSVIA como precursor de IC y de muerte CV; siendo el sexo masculino, la edad avanzada, la cardiopatía isquémica, la HTA y la DBT como los mayores factores de riesgo para desarrollar DSVIA. Afirman que la población en riesgo de desarrollar DSVIA debería ser seleccionada para identificar aquellos pacientes quienes podrían beneficiarse de intervenciones farmacológicas.

Finalmente, y para terminar con esta última etapa es importante resumir un riguroso trabajo aparecido en marzo de este año sobre la prevalencia y el significado pronóstico de los estados de la IC. Es un estudio basado en la población, transversal, de una muestra randomizada de 2029 residentes mayores de 45 años del Condado de Olmsted en Minnesota²³. Los objetivos del estudio fueron: estimar la prevalencia de los estados de la IC en ese conjunto basado en la población; proporcionar validez neurohumoral del modelo de los distintos estados, midiendo la asociación de la concentración del péptido natriurético tipo B (BNP) y los distintos estados de la IC; y determinar el significado pronóstico de los estados de IC.

Para esta investigación invitaron a 4203 residentes, aceptando el 49%: 2042. Evaluaron el sesgo de participación sin encontrar diferencias entre los participantes y los no participantes.

Para determinar los síntomas y su limitación funcional asociada, utilizaron el cuestionario llamado *Escala de Actividad Específica (SAS)*²⁴. Este cuestionario auto-administrado evalúa los síntomas durante 21 actividades específicas que tienen equivalentes metabólicos conocidos (METS) de gasto de energía. El estado funcional se categorizó en 4 clases: *Clase I*: capaz de realizar actividad equivalente a 7 ó más METS de capacidad de ejercicio sin síntomas limitantes; *Clase II*: igual a 5 a 7 METS; *Clase III*: igual a 2 a 5 METS; y *Clase IV*: < a 2 METS.

Utilizando los estados propuestos para IC como modelo; el *Estado 0* fue definido como individuos sanos y sin factores de riesgo para IC; el *Estado A* definido por la presencia de factores de riesgo para IC sin anomalías cardíacas estructurales o funcionales (tomaron como factores de riesgo: HTA, DBT, enfermedad coronaria y obesidad - índice de masa corporal [BMI] > de 30 kg/m²); el *Estado B* definido como DSVIA, basándose en la clínica, el ECG, y las anomalías predictivas de probablemente futura IC en el ecocardiograma: IAM previo, HVI, enfermedad valvular, anomalías en el movimiento regional de la pared del VI, agrandamiento VI, y disfunción sistólica y diastólica VI. El estado asintomático fue definido como *Clase I SAS*. Además, definieron el agrandamiento del VI, la FEVI estimada visualmente, la DSVI (FE < 50%), la disfunción diastólica del VI; el *Estado C* definido como: *Clase II a III SAS*, capacidad de ejercicio 2 a 7 METS; subdividiéndolo en *Estado C1* o “leve” y *Estado C2* o “avanzado”; siendo el *Estado C1* igual que el *C*, pero sin cumplimentar los criterios de IC de Framingham, y el *Estado C2* igual que el *C* pero cumpliendo los criterios de IC de Framingham; por último el *Estado D* o “estado final”, corresponde a sujetos con IC clínicamente evidenciable, con *Clase IV SAS*, indicando severa limitación funcional < a 2 METS.

Los resultados demuestran que el 31,5% de la población fueron normales; el 22,4% correspondían al *Estado A*; el 34,1% al *Estado B*; el 11,8% (9,6% *C1* y 2,2% *C2*) al *Estado C*; y el *Estado D* representado por el 0,2% del grupo.

La concentración del BNP en el plasma en los distintos estados era: *Estado 0* (26 pg/mL), *Estado A* (40 pg/mL), *Estado B* (53 pg/mL), *Estado C1* (117 pg/mL), *Estado C2* (222 pg/mL) y *Estado D* (353 pg/mL). Comparando los niveles de BNP en cada estado reveló que el BNP era significativamente mayor en cada estado sucesivo desde el B al D.

Los estados de IC estaban asociados con progresivo empeoramiento de la tasa de sobrevida a los 5 años.

La presencia del 22% de individuos en el *Estado A* con factores de riesgo para IC, subraya la importancia del manejo adecuado de estos factores.

Un párrafo aparte merece el análisis del *Estado B* por tratarse de un grupo silente clínicamente, los autores examinaron las anomalías que eran asintomáticas en este estado: el 60% tenían disfunción diastólica, el 34% tenían agrandamiento del VI, el 5% tenían moderada a severa enfermedad valvular por ecocardiograma, el 24% tenían HVI por ecocardiograma, el 10% tenían DSVI, el 8% tenían historia de IAM, el 7% tenían anomalías en el movimiento regional de la pared, y el 2% tenían HVI por ECG.

Teniendo en cuenta los rigurosos criterios para incluir sujetos en los diferentes estados y en especial en el *Estado B*, la alta prevalencia del 34% con DSVIA sugiere que es muy importante la temprana identificación de las anomalías en la estructura y la función del VI. Además, éste es un grupo en donde los ensayos clínicos de intervención farmacológica temprana para las alteraciones sistólica y diastólica VI serán probablemente muy apropiadas para elaborar estrategias de tratamiento.

El *Estado C* con IC evidente, tiene una elevada prevalencia cercana al 12%, porcentaje mayor de lo habitualmente comunicado en otros estudios en este campo. En este grupo se tuvo en cuenta la aplicación de los criterios de Framingham para el diagnóstico de IC, además de los criterios que evaluaron las anomalías estructurales y funcionales del VI. Siendo primordial para explicar estos datos: que cuando se incluían sujetos con disfunción VI por parámetros ecocardiográficos que tenían limitación funcional, fatiga ó disnea (*score SAS* de *Clase II a III*), pero que no reunían específicamente los criterios de Framingham para el diagnóstico de IC (*Estado C1*), correspondían al 9,6% de la población; y cuando los pacientes con disfunción VI por ecocardiograma, tenían un *score SAS* de clase II a III y también reunían los criterios de Framingham para el diagnóstico de IC (*Estado C2*), se identificaron 2,2% de la población, comparable con otras publicaciones. O sea que el elevado número del 12% en el *Estado C* es a expensas del *Estado C1*. Esto es además confirmado por las cifras de concentración del BNP en el plasma, desde 53 pg/mL en el *Estado B* a 117 pg/ml en el *Estado C1*.

La sobrevida a 5 años disminuía bruscamente en la transición desde el *Estado B* al *Estado C*: del 96% al 75%.

Implicancias clínicas

El desarrollo del *Estado B* está asociado con elevado riesgo de mortalidad; la transición desde el *Estado B* al *Estado C1* tiene 5 veces mayor riesgo de muerte, lo que sugiere que el

desarrollo de una simplemente leve limitación al ejercicio, presagia un significativo aumento del riesgo. Esto subraya nuevamente la importancia de la identificación temprana de personas en *Estado B* asintomático, y del *Estado C1* levemente sintomático para el diagnóstico y la intervención precoz.

Estos hallazgos pueden tener implicancias en el manejo de pacientes no seleccionados con DSVIA, y en la evaluación de futuras estrategias de *screening* de DSVIA en la comunidad.

Conclusiones

Esta revisión tiene la intención de resaltar un tema que no es muy tenido en cuenta en la práctica cardiológica diaria, pero que evidentemente tiene mucha importancia, atentos a los resultados comentados. Conocemos el carácter continuo y progresivo de esta enfermedad, lo que habitualmente lleva a la incapacidad de estos enfermos, que finalmente terminan con la muerte. Sabemos también el peso de la IC en los costos de la medicina pública y privada en nuestra sociedad.

Si existe la oportunidad, según lo revisado, de identificar precozmente individuos en el *Estado B* de la clasificación del ACC/AHA, asintomáticos, o en el subestado *C1*, levemente sintomáticos, no tenemos que dejar pasar ese momento con el objeto de intervenir tempranamente para evitar o demorar la aparición de la IC clínicamente evidente,

La alta prevalencia de individuos en los *Estados A y B* en la comunidad y el carácter progresivo a un estado con peor pronóstico, señalan claramente la necesidad de desarrollar estrategias diagnósticas y de tratamiento para prevenir la progresión de la DSVIA a la IC sintomática.

Sin embargo, son necesarios estudios adicionales para identificar estrategias costo-efectivas para la detección de la DSVIA en la comunidad, y determinar si requieren tratamiento temprano.

Referencias bibliográficas

1. Hunt SA, Abraham WT, Chi MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the ACC/AHA Task Force on practice Guidelines Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf> Accessed January 2005.
2. Wang TJ, Levy D, Benjamin E, et al. The Epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 2003;138:907-916.
3. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction

- after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
5. Lauer MS, Evans JC and Levy D. Prognostic Implications of sub clinical left ventricular dilation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:1180-84.
 6. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33.
 7. Mosterd A, Hoes AW, Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population The Rotterdam Study *European Heart Journal* 1999;20:447-455.
 8. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: The Strong Heart Study *Am Heart J* 2001;141:439-46.
 9. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042-8.
 10. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. *Ann Intern Med* 2002;137:631-639.
 11. Hedberg P, Lönnberg I, Jonason T et al. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women a population-based study. *Eur Heart J* 2001; 22:676-683.
 12. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM et al. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *Journal of Internal Medicine* 1997;241:387-394.
 13. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
 14. Davies MK, Hobbs FDR, Davis RC et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening Study: a population based study. *Lancet* 2001;358:439-44.
 15. Nielsen OW, Hilden J, Larsen CT, Hansen J F. Cross sectional study estimating prevalence of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in community patients at risk. *Heart* 2001;86:172-178.
 16. Davis RC, Hobbs FDR, Kenkre JE et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in high risk patients: community based epidemiological study. ECHOES Study. *BMJ* 2002;325:1156.
 17. Morgan S, Smith H, Simpson I, et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ* 1999;318:368-72.
 18. Devereux RB, Bella JN, Palmieri V et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: The HyperGEN Study. *Hypertension* 2001;38:417-423.
 19. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension* 2005;45:412-418.
 20. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;108:977-982.
 21. Goldberg LR and Jessup M. Stage B heart failure management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:2851-2860.
 22. Kenchaiah S, Narula J, Vasan R. Risk factors for heart failure. *Med Clin N Am* 2004;88:1145-1172.
 23. Anmar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stage application of the ACC/AHA heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115:1563-1570.
 24. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Localzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64:1227-1233.