Bloqueo neurohormonal al alta en pacientes con insuficiencia cardiaca

J. M. CASADO, E. VISUS¹, J. P. RECIO², M. SÁNCHEZ-LEDESMA³, M. CHIMENO⁴,
B. ROCA⁵, P. CONTHE¹ Y EL GRUPO ATICA

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ¹Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Hospital Universitario Valle Hebrón. Barcelona. ³Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁴Hospital Virgen de la Concha. Zamora. ⁵Hospital de Castellón. Castellón

NEUROHORMONAL BLOCKADE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AT DISCHARGE FROM HOSPITAL

RESUMEN

Con el objetivo de valorar el grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico en pacientes con ICC se diseñó el estudio de adherencia terapéutica en insuficiencia cardiaca (ATICA). Durante el periodo de inclusión se han obtenido datos demográficos, sociales, educacionales, antecedentes personales, exploración física y analítica de los pacientes. Estos datos mencionados son los que se reflejan en el presente estudio piloto. El total de pacientes incluidos es de 586, la mayoría de los cuales son mujeres, la edad media es avanzada y presentan una fracción de eyección conservada en más de la mitad.

Respecto al esquema terapéutico únicamente se recogió información de grupos con acción neurohormonal y de reconocimiento en el tratamiento de la ICC. El grupo farmacológico más utilizado son los IECA, sin embargo fármacos como la espirolactona o los BB, siguen mostrando un grado de infrautilización preocupante, aunque presentan una prescripción mayor que en otras series.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia cardiaca congestiva. Adherencia terapéutica. Fármacos neurohormonales.

ABSTRACT

With the objective to value the degree of fulfillment of the pharmacological processing in patients with heart failure was designed the study of therapeutic adherence in heart failure (ATICA). During the period of inclusion educational, social, demographic data have been obtained, personal antecedents, analytic and physical exploration of the patients. These data mentioned are the ones that are reflected in the present pilot study. The total of patients included is 554, the majority of which are women, the middle ages is advanced and they present a fraction of eyección conserved in more than the half. In the therapeutic plan only was collected information of groups with neurohormonal action and of great recognition in the processing of the heart failure. The most utilized pharmacological group are the IECA, nevertheless medicines as the espirolactona or the betablocker continue showing a worrying degree of infrautilización, although they present a greater prescription that in other series.

KEY WORDS: Heart failure. Therapeutic adherence. Neurohormonal therapy.

Casado JM, Visus E, Recio JP, Sánchez-Ledesma M, Chimeno M, Roca B, Conthe P y el Grupo ATICA. Bloqueo neurohormonal al alta en pacientes con insuficiencia cardiaca. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 478-482.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es un importante problema de salud pública en España, al igual que en otros países desarrollados, cuya magnitud crecerá en los próximos años por el progresivo envejecimiento de la población. Es la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años en España, representando el 5% de todos los ingresos en los pacientes de este grupo de edad (1).

Desde el año 1979 al 2000 las muertes por ICC han aumentado un 148% (2). La prevalencia de esta enfermedad se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10% en los mayores de 70 años (3,4). Si tenemos en cuenta que

según las proyecciones de población de las Naciones Unidas en el año 2050 España será el país más envejecido del mundo, podemos deducir que el problema de salud que va a representar esta patología en nuestro país es inmenso.

La ICC es un trastorno progresivo y letal, aun con tratamiento adecuado. La supervivencia es alrededor del 50% a los 5 años del diagnóstico, por lo que no es mejor que la de muchos cánceres. Es la tercera causa de muerte cardiovascular en España, por detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (1).

Las cifras de reingreso son también muy elevadas, habiéndose documentado dichas cifras entre el 30-60% en los tres y seis meses siguientes al alta hospitalaria (5). Los reingresos

Trabajo aceptado: 29 de junio de 2006

Correspondencia: Jesús M. Casado Cerrada. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa. C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid. Fax: 915 202 209. e-mail: casadocerrada@hotmail.com

son progresivos y tienen además un impacto económico, social y sobre la salud. El principal componente de la carga sanitaria de la ICC son los ingresos y reingresos hospitalarios (1-2% del gasto sanitario total). Por todo ello el control de los determinantes de hospitalización por ICC puede contribuir a reducir el enorme impacto de este problema de salud. La irregularidad en la cumplimentación terapéutica es uno de los factores principales de desestabilización e ingreso hospitalario en los pacientes con ICC. Por este motivo existen poderosas razones para creer que una estrategia dirigida a mejorar la adherencia farmacológica en pacientes con ICC puede tener gran sentido y puede llegar a influir positivamente sobre los ingresos hospitalarios y la mortalidad.

El impacto de una deficiente adherencia terapéutica farmacológica compromete la eficiencia terapéutica de los nuevos fármacos que han mostrado su beneficio en el contexto de amplios y costosos ensayos clínicos. Existen numerosas razones para entender esta falta de adherencia al tratamiento. Por un lado la multitapia en la ICC propicia el incumplimiento del tratamiento farmacológico por parte de los pacientes. Por otro, la introducción de diversos antagonistas neurohormonales plantea a menudo problemas de tolerancia de dosis progresivas incluso con deterioro sintomático inicial. La hipotensión arterial es comúnmente el factor clave de la introducción de este tipo de fármacos y limitación en sus dosis. En la práctica totalidad de pacientes es preciso un ajuste individualizado de dosis y fármacos. Por último es muy importante tener en cuenta que la situación social y nivel cultural que presente el paciente puede ser un factor determinante para un adecuado cumplimiento terapéutico.

Con el objetivo de valorar el grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico en pacientes con ICC dados de alta del hospital tras un ingreso por este motivo, se diseñó el estudio de adherencia terapéutica en insuficiencia cardiaca (ATICCA). Durante el periodo de inclusión se han obtenido datos demográficos, sociales, educacionales, antecedentes personales, peso, talla, situación funcional y mental y otros datos de exploración física y analítica de los pacientes. Estos datos mencionados son los que se reflejan en el presente estudio piloto, estando pendientes los datos de la evolución y adherencia terapéutica, ya que la fase de seguimiento está todavía en marcha.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un seguimiento prospectivo que se inicia con el ingreso del paciente en la planta de Medicina Interna con juicio clínico de ICC. Han participando 27 hospitales de la red pública distribuidos por toda la geografía española. Los criterios de inclusión de los pacientes eran ser mayor de 40 años y estar ingresado por ICC durante el periodo de inclusión en un servicio de medicina interna de los hospitales participantes. Se excluyeron pacientes que no aceptaron su inclusión en el estudio y/o no aceptaron las revisiones periódicas pautadas así como aquellos pacientes que carecían de teléfono y/o no se pudiera contactar con ellos a lo largo del seguimiento para realizar las revisiones.

El periodo de inclusión fue entre el 15 de enero al 15 de abril del 2005. Posteriormente se realizarán visitas de seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses, así como tras cada ingreso hospitalario por descompensación de ICC, en las revisiones se

realiza entrevista sobre el cumplimiento del tratamiento pautado previamente, considerando una buena cumplimentación entre el 80 y el 120%. Posteriormente se anotará el tratamiento que seguirá el paciente a partir de ese momento.

Los datos fueron recogidos en un protocolo desarrollado por el comité directivo del estudio en distintas sesiones de consenso. Dichos datos eran obtenidos por entrevista directa con el paciente así como revisando las respectivas historias clínicas. En el protocolo de recogida de datos se incluyeron las siguientes variables:

—Edad y sexo del paciente.

—Fecha de ingreso y alta del servicio de medicina interna.

—Número de ingresos conocidos por ICC en los últimos 5 años.

—Existencia de enfermedades asociadas: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica.

—Datos de la ICC: existencia o no de ecocardiograma previo al ingreso, disfunción sistólica conocida, disfunción diastólica conocida, existencia de cardiopatía valvular y fracción de eyección del ventrículo izquierdo y clase funcional basal de la NYHA (fuera de los episodios de descompensación).

—Variables sociodemográficas: situación social (vive solo, acompañado o en residencia), estudios previos, y situación mental (para lo cual se realizó un minimal test a cada paciente).

—Exploración física realizada en el momento del ingreso que comprende: Peso, talla e índice de masa corporal. Cifras de presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y datos de retención hidrosalina siendo valorada subjetivamente por parte del clínico de 1 a 4 sobre 4.

—Valores analíticos: cifras de sodio y potasio.

—Realización de electrocardiograma donde se objetiva si está en ritmo sinusal, fibrilación auricular u otros.

—Fármacos indicados al alta del paciente: se recogieron únicamente los fármacos neurohormonales: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores angiotensina II (ARA II), antialdosterónicos, y betabloqueantes (BB).

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS 11.5. Se ha realizado un estudio descriptivo con cálculo de proporciones y porcentajes.

RESULTADOS

Se recogieron un total de 586 pacientes. De ellos 42% eran hombres (n = 249) y 58% mujeres (n = 337)

La media de edad de los hombres fue $76 \pm 8,6$ años y la de las mujeres $78 \pm 9,4$.

La estancia media fue 11 días tanto en hombres como en mujeres

Hubo un 7% de muertes durante el ingreso, sin demostrar diferencias significativas entre hombres y mujeres. Los antecedentes personales de los pacientes incluidos se reflejan en la tabla I. La clase funcional de la NYHA en la situación basal (previa al ingreso que motivó su inclusión en el estudio) de los pacientes reflejó que la gran mayoría se encontraba en clase II, tanto en hombres como mujeres (53% y 51% respectivamente), las proporciones de la clase funcional I, III y IV para hombres fueron de 14%, 29% y 4% respectivamente mientras que para mujeres fueron de 12, 34 y 3,6%.

TABLA I

ANTECEDENTES PERSONALES

Enfermedad	% hombres (n)	% mujeres (n)	% total (n)
Hipertensión	65% (157)	79% (257)	73% (414)
Diabetes	46% (111)	41% (131)	43% (242)
Dislipemia	41% (97)	35% (111)	37% (208)
Insuficiencia renal	27% (62)	20% (64)	23% (126)
EPOC	45% (107)	17% (53)	29% (160)
Ritmo sinusal	45% (109)	43% (139)	44% (248)
Fibrilación auricular	46% (110)	47% (151)	47% (261)
Otros ritmos	9,1% (22)	9,4% (30)	9,3% (52)

En lo que respecta al Ecocardiograma, previo al ingreso actual, éste se había realizado en un 71% de los pacientes, presentando la mayoría de ellos una fracción de eyección conservada, cuando nos centramos en el grupo de las mujeres la diferencia es aún más llamativa, ya que el 76% de las mujeres presenta una fracción de eyección superior al 45% ($p < 0,005$) (Fig. 1).

Fig. 1. Fracción de eyección ventrículo izquierdo.

De los fármacos que se recogieron en el estudio, una vez que el paciente es dado de alta hospitalaria, los más utilizados son los IECA, y en mucha menor proporción se utilizaron betabloqueantes, ARA II o espirolactona sin apreciarse diferencias significativas en la relación hombre/mujer (Fig. 2).

En cuanto a la situación mental de los pacientes el 68% no tenían deterioro cognitivo, 23% lo tenía leve, 6,9% moderado y 1,9% grave. En lo que respecta a la situación social de los pacientes, se refleja que la mayoría vive acompañado (83%), el 12% vive solo y el 4,9% vive en residencia. Los estudios

Fig. 2. Tratamiento al alta hospitalaria.

previos de los pacientes refleja que la mayoría o no tienen estudios o éstos son primarios, 40% y 38% respectivamente, analfabetos se declararon el 7,9%, con estudios secundarios el 12% y con estudios universitarios el 5,2%.

Durante el ingreso se recogieron una serie de variables clínico-analíticas que se muestran en la tabla II.

TABLA II

VARIABLES CLÍNICO-ANALÍTICAS

Determinación	Media $\pm$ DS Hombres	Media $\pm$ DS Mujeres $\pm \pm$	Media $\pm$ DS Total
PAS (mmHg)	138 $\pm$ 25	145 $\pm$ 30	142 $\pm$ 28
PAD (mmHg)	77 $\pm$ 15	78 $\pm$ 16	77 $\pm$ 16
FC (lpm)	91 $\pm$ 22	95 $\pm$ 25	93 $\pm$ 24
Sodio (mEq/l)	138 $\pm$ 4,4	138 $\pm$ 4,8	138 $\pm$ 4,6
Potasio (mEq/L)	4,4 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 0,6
Sat O ₂ (%)	90 $\pm$ 8,8	88 $\pm$ 11	89 $\pm$ 9,9

DISCUSIÓN

Con los datos analizados en este estudio se pretende conocer la situación basal de los pacientes incluidos en el registro ATICA cuyo objetivo es evaluar la adherencia terapéutica en pacientes que presentan insuficiencia cardiaca diagnosticada tras un ingreso hospitalario. Los datos que se muestran en el presente trabajo son exclusivamente los recogidos en el periodo de inclusión, ya que las revisiones todavía no se han completado y serán objeto de trabajos posteriores.

Se pone de manifiesto que la mayoría de nuestros pacientes son mujeres y la edad media es avanzada lo cual contrasta con la inmensa mayoría de los estudios terapéuticos que se han desarrollado clásicamente en pacientes con ICC. Sin embargo, cuando los estudios están realizados exclusivamente en el ámbito de la Medicina Interna, observamos que estos datos reflejan lo que ya esos estudios han observado (6-8). Esto ha de plantearnos una reflexión importante, ya que la mayoría de los fármacos que actualmente han demostrado mejorar no sólo morbilidad sino también mortalidad en pacientes con ICC, están en relación con estudios que no reflejan la realidad de los pacientes que están ingresando en los servicios de Medicina Interna por esta patología. Esto es más llamativo si cabe, cuando lo que se está valorando es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ya que, de nuevo, la inmensa mayoría de los estudios están realizados en pacientes con fracciones de eyección deprimidas, sin embargo, en el presente trabajo se refleja que la mayoría de los pacientes presentan una fracción de eyección conservada, al igual que ya se ha demostrado en otros estudios con poblaciones parecidas (6-8), ello estaría justificado al haberse descrito que la insuficiencia cardiaca diastólica es más frecuente entre los ancianos (9). Lo que sin embargo no está establecido es la relación entre fracción de eyección y sexo del paciente, ya que como se puede observar en los resultados del presente trabajo, parece existir una relación significativa entre fracción de eyección conservada y sexo femenino, resultados no descritos en estudios de similares características. Hay que tener en cuenta, no obstante, que existe cierta dificultad para identificar con criterios uniformes la IC con disfunción diastólica por ecocardiografía, lo cual podría esconder algún falso diagnóstico de IC, que podría explicar en parte porqué los estudios de intervención terapéutica en estos pacientes han sido prácticamente inexistentes hasta la actualidad.

Respecto al esquema terapéutico únicamente se recogió información de grupos farmacológicos determinados, todos ellos con importante acción neurohormonal y de sobrado reconocimiento en el tratamiento de la ICC. Betabloqueantes, IECAS, ARA II y espironolactona, han demostrado no solo mejorar la morbilidad de pacientes con ICC sino también disminuir tasas de mortalidad (13-16). Sin embargo, a pesar de ello, todavía existen dificultades para encontrar una implantación terapéutica óptima en las diferentes series publicadas. El grupo farmacológico más utilizado una vez que el paciente era dado de alta son los IECA, como viene siendo habitual en este tipo de estudios, mientras que fármacos como los ARA II, BB o espironolactona, siguen mostrando un grado de infrautilización preocupante, aunque presentan una prescripción mayor que en otras series (6-8). Una de las explicaciones plausibles acerca de esta infrautilización sería el miedo a la intolerancia o desarrollo de efectos secundarios, sobre todo con BB (hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, bradicardia sintomática), todo ello potencialmente más amenazante teniendo en cuenta la avanzada edad de nuestros pacientes así como la importante comorbilidad asociada. Tal y como se ha mencionado antes, prácticamente toda la base científica que existe sobre el beneficio en la supervivencia de la ICC con los diferentes grupos farmacológicos se ha realizado sobre el desarrollo de estudios con pacientes que presentaban disfunción sistólica. En referencia a la disfunción diastólica, en el momento

actual se desconoce el tratamiento óptimo en este tipo de fallo cardiaco y la utilidad de IECAs o betabloqueantes no está tan clara. No obstante hay que tener en cuenta, en concreto con los BB, que de forma universal son los menos prescritos en pacientes con ICC, que las bases fisiopatológicas de la disfunción diastólica, hacen aconsejar su uso en estos enfermos, gracias a su beneficio cronotropico negativo, antiisquémico y antihipertensivo. Por otro lado, recientes estudios (12), están comenzando a demostrar la utilidad de los ARAII en este tipo de pacientes.

Es importante destacar la gran proporción de pacientes en los que se ha detectado una situación socio-mental comprometida, ya que hasta una tercer parte de los pacientes presentan cierto grado de deterioro cognitivo, cerca de una cuarta parte viven solos o en residencia, y la mayoría o no tiene estudios o estos son primarios. La influencia que estas variables puedan tener en la adherencia terapéutica de estos pacientes no es posible determinarla con el presente trabajo, sin embargo, es uno de los objetivos del estudio ATICA.

Como conclusión, destacar que nos enfrentamos a pacientes con ICC que distan mucho de los que incluyen en los ensayos clínicos que se realizan habitualmente, por fortuna, en los últimos años ya se han empezado a desarrollar estudios que reflejan de una manera más cercana la realidad de nuestros pacientes (10-12), sin embargo todavía queda mucho por hacer, teniendo en cuenta que la dificultad que este objetivo entraña, ya que la avanzada edad de nuestros pacientes, así como la importante comorbilidad y los condicionantes socio-sanitarios, hacen que sean malos candidatos para entrar en ensayos clínicos.

APÉNDICE

Investigadores del Grupo ATICA

E. Visus, P. Conthe (Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid); J. Casado (Hospital Universitario de la Princesa. Madrid); J. Casademont, J. Ramos (Hospital Clinic. Barcelona); J. Forteza-Rey (Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca); J. García-Alegría (Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga); M. Montero, B. Cortés (Hospital Reina Sofía. Córdoba); A. Michán (Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz); B. Roca (Hospital de Castellón. Castellón); B. Pinilla, M. Méndez, P. Ryan (Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid); D. Chivite (Hospital Viladecans. Viladecans, Barcelona); E. Duaso (Hospital Mutua de Tarrassa. Tarrassa, Barcelona); G. Tiberio, M. Muniesa (Hospital Virgen del Camino. Pamplona, Navarra); J. Moreno, E. Ferreira, A. Herrero (Hospital General. Segovia); J. A. Torre (Hospital Clínico de Santiago. Santiago de Compostela, La Coruña); J. Montes (Hospital Meixoeiro. Vigo, Pontevedra); M. Sánchez, E. Puerto (Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca); M. Barrios (Hospital General Universitario J. M. Morales Meseguer. Murcia); M. Camafort (Hospital Comarcal de Móra d'Ebre. Móra d'Ebre. Tarragona); M. Chimeno (Hospital Virgen de la Concha. Zamora); P. Román (Hospital de Requena. Requena, Valencia); P. Samperiz, A. C. Irazola (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza); R. Tirado (Hospital

Infanta Margarita. Cabra, Córdoba); R. M. Ramos (Hospital General Universitario J. M. Morales Meseguer. Murcia); R. Pujol, F. Llopis, A. Solé (Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, Barcelona); J. P. Recio, J. Alegre (Hospital Universitario Vall D'Hebrón. Barcelona); B. De Rivas (Asesor Médico Área Cardiovascular. AstraZeneca).

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha sido posible gracias a una beca educacional sin restricciones de AstraZeneca. Nuestro agradecimiento a todos los investigadores del Estudio ATICA y al Centro Coordinador del Estudio "S & H Medical Science Service" por su apoyo logístico y administrativo.

Bibliografía

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 163-70.
- Heart Disease and Stroke Statistics - 2003 Update, American Heart Association
- Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the North of Spain). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1417-9.
- Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22: 623-6.
- Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CI, et al. A multidisciplinary intervention to prevent readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-5.
- Grupo de trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna. La insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 605-10.
- Recio Iglesias J, Alegre Martín J, Fernández de Sevilla T. Estudio prospectivo de los enfermos ingresados por insuficiencia cardíaca en una sala de hospitalización de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 362-4.
- Torres-Gárate R, Álvarez-Rodríguez E, Segoviano Mateo R, Gutierrez Larrainzar A, Lozano Tonkin C, Calvo Manuel E. Características clínicas y terapéuticas de los pacientes con insuficiencia cardíaca en un hospital de tercer nivel. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 322-5.
- Pernenkil R, Vinson J, Shah A, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, et al. Course and prognosis in patients >70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 216-219.
- Marcus D, Flather C, Shibata C, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
- Baxter AJ, Spensley A, Hildreth A, Karimova G, O'Connell JE, Gray CS. Beta blockers in older persons with heart failure: tolerability and impact on quality of life. *Heart* 2002; 88: 611-614.
- Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
- Dargie HJ, Lechat P, et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *The Lancet* 1999; 353: 9-13.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *The Lancet* 2003; 362: 759-762.
- Bertram P, Faiez Z, Willem J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.