



**Universidad**  
Zaragoza

# Modificaciones del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca durante el seguimiento en una unidad monográfica

---

**Autor:**

Mireya Nadal Ibor

**Tutor/es:**

Dr. Pérez Calvo, Juan Ignacio

Dra. Garcés Horna, Vanesa

**Universidad de Zaragoza**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Curso 2015/2016

## CONTENIDO

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Hipótesis y objetivos.....	17
Material y métodos.....	18
Resultados.....	20
Discusión.....	32
Conclusiones.....	37
Anexo.....	38
Bibliografía.....	39

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Analizar las características cualitativas y cuantitativas del tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) que son hospitalizados por una descompensación aguda, previo a su ingreso, tras el alta y al año de seguimiento en una consulta monográfica.

**Fundamento:** La IC es una entidad muy prevalente en nuestro medio para la que se han estudiado diversos tratamientos farmacológicos. Existen una serie de fármacos que han mostrado un claro beneficio tanto en el pronóstico como en la calidad de vida de los pacientes afectos de esta entidad, así como otros que no han demostrado utilidad y que por lo tanto no se encuentran indicados para este trastorno.

**Material y métodos:** Se incluyeron un total de 250 pacientes ingresados por IC descompensada en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", y seguidos posteriormente de forma ambulatoria en una consulta monográfica de IC. Se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo de los fármacos utilizados y se comparó el porcentaje de pacientes que se encontraba bajo los mismos en tres momentos, previo al ingreso, al alta y tras un año de seguimiento.

**Resultados:** La media de edad de los pacientes fue de 79, 64 años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que tomaba fármacos basados en la evidencia, produciéndose un aumento en su toma durante el ingreso de los pacientes y tras su posterior seguimiento al año. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que tomaba fármacos no indicados para la IC, apreciándose una reducción en su toma. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que se encontraba próximo a las dosis diana recomendadas al comparar los tres momentos del estudio.

**Conclusión:** En nuestro estudio se aprecia que los pacientes presentan una mejor calidad de tratamiento tras ser atendidos de forma ambulatoria en una consulta monográfica atendida por internistas entrenados en IC.

**Palabras clave:** Betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina, antagonistas de los receptores mineralocorticoides, antagonistas del calcio.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To analyze qualitative and quantitative characteristics of the pharmacological treatment of patients with heart failure (HF) who are hospitalized due to an acute decompensation, prior to admission, at the discharge and after one year of follow-up as outpatients.

**Background:** HF is a very prevalent disease in our environment for which various pharmacological treatments have been studied. There are a number of drugs that have shown a clear benefit for both prognosis and quality of life of patients with this entity and others who have not proven useful and therefore are not suitable for this disorder.

**Material and methods:** 250 patients were included. The patients were hospitalized for acute decompensated HF in Internal Medicine in the “Clínico Universitario Lozano Blesa” hospital and followed as outpatients after their admission. A qualitative and quantitative analysis of used drugs was carried out and the percentage of patients that was under them during three times, prior to admission, at the discharge and after one year of follow-up, was compared.

**Results:** The patients were 79,64 years on average. Statistically significant differences were found in the percentage of patients taking evidence-based drugs, resulting in an increase in their use during hospitalization of patients and after further one year of follow-up. Statistically significant differences were found in the percentage of patients taking drugs not indicated for HF, appreciating a reduction in their consumption.

No significant differences were found in the percentage of patients who was close to recommended target doses when comparing the three moments of the study.

**Conclusion:** In our study it is showed that patients have a better quality of treatment after being dealt with as outpatients in a specialized consultation carried out by HF trained internists.

**Key words:** Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, mineralocorticoid receptors antagonist, calcium-channel blockers.

# INTRODUCCIÓN

## **1. Definición**

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como una anormalidad en la estructura o en la función cardíaca que resulta en el fallo del corazón para enviar oxígeno en la proporción correspondiente a los requerimientos metabólicos de los tejidos, a pesar de unas presiones de llenado normales ,o solamente a expensas de un incremento en dichas presiones .<sup>[1]</sup>

Clásicamente se ha clasificado a la IC en sistólica o diastólica dependiendo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), considerándose que en la primera esta se encuentra reducida y en la segunda preservada. <sup>[1]</sup>

En las diferentes guías la cifra a partir de la cual se considera que la fracción de eyección se encuentra reducida puede variar entre  $\leq 35\%$ ,  $< 40\%$  o  $\leq 40\%$ . Lo mismo sucede con las cifras para la fracción de eyección preservada, ya que sus valores en las guías pueden variar entre  $> 40\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $> 50\%$  o  $\geq 55\%$  <sup>[2,3]</sup>. Normalmente la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) se suele considerar  $\leq 50\%$ , mientras que la preservada (ICFEP) es  $> 50\%$ . <sup>[4]</sup>

Esta clasificación de la IC en función de la FEVI es importante ya que estos dos grupos de pacientes difieren en características demográficas, comorbilidades, enfermedades, pronóstico y respuesta al tratamiento. <sup>[2]</sup>

## **2. Epidemiología**

Aproximadamente el 1-2% de la población adulta en los países desarrollados tiene IC, llegando este porcentaje hasta más del 10 % entre personas mayores de 70 años. <sup>[1]</sup>

Entre las posibles causas, la enfermedad arterial coronaria aparece aproximadamente en dos tercios de los pacientes diagnosticados de ICFER. La hipertensión y la diabetes son factores contribuyentes en muchas de los casos, especialmente en la ICFEP. <sup>[1]</sup> Existen otras causas que pueden llevar a un paciente al estado de IC como son las enfermedades del miocardio, valvulares, del pericardio, del endocardio, trastornos cardíacos congénitos, arritmias, trastornos en la conducción, estados de alto gasto cardíaco o sobrecargas de volumen. <sup>[1,2]</sup>

La ICFEP parece tener una epidemiología y etiología diferentes a la ICFER. Los pacientes que la padecen suelen ser de mayor edad, más frecuentemente mujeres y obesos. Es menos probable que padezcan enfermedades coronarias, sin embargo tienen mayores posibilidades de padecer hipertensión y fibrilación auricular.  
[1,2]

### **3. Diagnóstico**

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca es principalmente clínico [2] y puede resultar difícil, especialmente en las etapas más precoces. Muchos de los síntomas de esta entidad son específicos y por lo tanto es difícil discriminar entre este proceso y otros problemas. [1] Algunos síntomas que son más típicos como pueden ser la ortopnea o la disnea paroxística nocturna (DPN) son menos comunes, especialmente en pacientes con síntomas más moderados. [1] Entre los signos más específicos se encuentran la elevación de la presión venosa yugular, presencia de tercer sonido o ritmo de galope, desplazamiento lateral del impulso apical o el murmullo cardiaco. [1]

El diagnóstico de la IC se divide en dos tipos, IC con fracción de eyección reducida (ICFER) y la IC con fracción de eyección preservada (ICFEP). Para diagnosticar ambas se requiere la presencia tanto de signos como síntomas de la IC. En el caso de la primera además es necesaria la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y en la segunda una FEVI conservada o sólo moderadamente reducida con el ventrículo izquierdo no dilatado, además de la presencia de enfermedad cardiaca estructural importante y/o disfunción diastólica. [1]

El diagnóstico de la ICFEP es más complicado que el de la reducida debido a que se realiza principalmente por exclusión, es decir, otras posibles causas no cardiacas que puedan provocar la sintomatología del paciente deben ser descartadas con anterioridad. [1,2]

Para la evaluación de la capacidad funcional se usa normalmente la clasificación de la New York Heart Association (NYHA): [1]

- Clase I: No hay limitación para la actividad física.
- Clase II: La actividad física únicamente se encuentra ligeramente limitada.
- Clase III: Aparece una marcada limitación de la actividad física.
- Clase IV: la actividad física produce un serio disconfort siendo incapaz de realizarla. En este punto los síntomas aparecen incluso estando en reposo.

Es importante recalcar, que la gravedad de la sintomatología se corresponde pobremente con la función ventricular, y aunque existe una clara relación entre la intensidad de los síntomas y la supervivencia, pacientes con síntomas leves pueden tener todavía un alto riesgo de ser hospitalizados así como de fallecimiento. <sup>[1]</sup>

#### **4. Tratamiento farmacológico**

##### **4.1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.**

El principal objetivo del tratamiento en este grupo de pacientes es producir una mejoría tanto de los signos como en los síntomas, enlentecer o revertir el deterioro que se pueda producir en el miocardio, así como prevenir los episodios de hospitalización y reducir la mortalidad. <sup>[5]</sup>

##### **4.1.1. Diuréticos**

A pesar de que el efecto en la mortalidad de los diuréticos en pacientes con IC no ha sido claramente establecido, si se ha demostrado su eficacia en la mejora de la morbilidad <sup>[1]</sup> como se demuestra en el estudio realizado por Ferker et al. en el que se demostró una rápida mejoría de la disnea en pacientes tratados con terapia diurética. <sup>[6]</sup>

Por ello, normalmente es uno de los primeros fármacos en ser introducidos ya que la mayoría de pacientes presentan signos y síntomas de sobrecarga de volumen, como pueden ser la disnea o el edema periférico. <sup>[5]</sup>

Los diuréticos más utilizados son los de asa <sup>[7]</sup>, y dentro de estos la furosemida, especialmente de forma intravenosa en los pacientes hospitalizados por una descompensación aguda <sup>[6]</sup> ya que sus efectos aparecen pasadas horas o pocos días en comparación con otros fármacos como los betabloqueantes (BB) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) que pueden tardar más tiempo en hacer efecto. <sup>[5]</sup> Sin embargo, los pacientes con sobrecarga de volumen e IC crónica son tratados con diuréticos de asa de forma oral. <sup>[7]</sup>

Una vez la volemia ha sido normalizada, la cuestión que se plantea en pacientes con IC es qué fármaco introducir a continuación. <sup>[3]</sup>

Tres antagonistas neurohormonales poseen una gran importancia en lo que a la modificación del curso de la IC se refiere y por tanto su uso debería emplearse en todos los pacientes, a no ser que exista contraindicación. Estos fármacos son los IECA

(también se podrían considerar los antagonistas de los receptores de la angiotensina o ARA II), los BB y los antagonistas de los receptores mineralocorticoides o ARM. <sup>[1]</sup>

#### **4.1.2. Tratamiento con betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina**

La eficacia de los BB en los pacientes con IC con fracción de eyección reducida ha sido claramente demostrada en diversos estudios realizados con bisoprolol, metoprolol y carvedilol en los que la toma de estos fármacos supuso una reducción significativa de la mortalidad así como una reducción de las hospitalizaciones debida a la insuficiencia cardiaca. <sup>[8-11]</sup>

En el estudio realizado por Chatterjee et al. <sup>[12]</sup> en el que se estudió el beneficio del tratamiento con BB en pacientes con ICFER se comprobó que dicho tratamiento proporcionaba efectos beneficiosos persistentes en cuanto a la mortalidad independientemente del tiempo de duración del tratamiento y del tipo de fármaco utilizado. Además, en este estudio se objetivó la buena tolerancia que, en general, los pacientes suelen presentar a estos fármacos, y como la falta de adherencia a los mismos suelen desencadenar en una mayor incidencia de reingresos por descompensación de la IC y por tanto, en un empeoramiento del pronóstico. <sup>[12]</sup>

En el estudio realizado por Groote et al. <sup>[13]</sup> en el que se hizo un seguimiento de los pacientes tras la introducción de la terapia BB, se apreció una mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tras dicha introducción, si bien esta mejoría no se produjo en el 100% de los pacientes objetivándose un grupo de ellos en los que no solo no se producía mejoría si no que la fracción de eyección llegaba incluso a deteriorarse. Se sugirió que los pacientes que podían encontrarse en riesgo elevado para la aparición de este fenómeno eran aquellos con una fracción de eyección muy reducida previa a la introducción de terapia BB así como una baja frecuencia cardiaca. <sup>[13]</sup>

Por todo ello, los BB se encuentran recomendados en las diferentes guías internacionales como tratamiento para esta patología con un nivel de evidencia IA. <sup>[1,2]</sup>

Para intentar conseguir el máximo beneficio producido por estos fármacos hay que valorar cual sería la dosificación adecuada. <sup>[3]</sup>

Uno de los estudios que se ha llevado a cabo para cuantificar el impacto de la dosificación de BB en pacientes con IC es el realizado por Bristow et al. <sup>[14]</sup> en el que



se buscaba analizar la eficacia y seguridad del carvedilol en los pacientes con IC crónica.

Se compararon tres grupos con distintas dosis de este fármaco, utilizándose como dosis más alta la cantidad de 25 miligramos. En dicho estudio se concluyó que en los pacientes con ICFER el uso de carvedilol producía mejorías dosis-dependientes tanto en la función ventricular izquierda como en la mortalidad y en el número de hospitalizaciones, asociándose estas mejorías a una mayor supervivencia. A pesar de que la reducción en la frecuencia de hospitalizaciones se vió que obedecía a un patrón dosis respuesta, con las tres dosis de fármacos empleadas se objetivó una reducción de las mismas en los distintos grupos así como una mejoría en la calidad de vida.<sup>[14]</sup>

Sin embargo, existe un grupo de pacientes que no son capaces de tolerar las dosis objetivo recomendadas en las guías por presentar hipotensión o bradicardia. En estos pacientes se recomienda administrar la máxima dosis tolerada previa a la aparición de efectos adversos.<sup>[3]</sup>

Un estudio que apoya este principio es el realizado por Wikstrand et al.<sup>[15]</sup> en el que se compararon dos grupos tratados con metoprolol, unos tratados con dosis bajas y otros con altas. En este estudio se comprobó que en ambos grupos de pacientes se reducía de forma similar tanto la frecuencia cardíaca como la mortalidad, concluyendo que puede que existan pacientes que son más sensibles a dosis bajas de BB que otros.<sup>[15]</sup>

Las recomendaciones actuales en las guías sugieren, siempre que sea posible, la administración de los fármacos a dosis objetivo.<sup>[1,2]</sup>

A pesar de que los beneficios del empleo de esta terapia han sido demostrados a largo plazo, es importante tener en cuenta que la toma de BB puede conllevar un incremento de la sintomatología a corto plazo, durante un intervalo de 1 a 10 semanas antes de poder experimentar cualquier mejoría. Es decir, la mejoría hemodinámica producida por este tipo de fármacos aparece con retraso llegando incluso a producir un empeoramiento de la función cardíaca al inicio del tratamiento. Por ellos suele recomendarse la introducción de estos fármacos a bajas dosis e ir subiendo la dosificación de forma paulatina hasta alcanzar la dosis objetivo o la máxima dosis tolerada.<sup>[5]</sup>

El otro grupo de fármacos que ha demostrado ser de gran utilidad en la modificación del curso de esta entidad patológica son los IECA.<sup>[3]</sup> En diferentes estudios realizados a lo largo de los años se ha demostrado la clara reducción de la

mortalidad en pacientes afectos de IC tras la introducción de este grupo farmacológico. Tienen especial relevancia aquellos que han comparado el uso de enalapril frente a placebo como el CONSENSUS o el SOLVD-T. <sup>[16]</sup>

Así como el inicio de la mejoría tras la introducción de la terapia con BB puede tardar un cierto periodo de tiempo, esto no ocurre con el uso de IECA, los cuales empiezan a hacer patentes sus efectos desde el principio. <sup>[2]</sup>

Como ocurre con los BB, con este grupo farmacológico también se plantea la duda acerca de la dosificación. <sup>[3]</sup>

Un estudio que intentó abordar este asunto fue el realizado por Packer et al. <sup>[17]</sup> en el que se compararon los resultados tras la toma de lisinopril en dos grupos de pacientes, uno con administración de este fármaco a dosis altas y el otro a dosis bajas. Los resultados que se encontraron fueron un menor riesgo de aparición de eventos clínicos en el primer grupo en comparación con el segundo, además de una menor tasa de hospitalizaciones. A pesar de esta mejoría clínica, en los resultados con respecto a la mortalidad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, tampoco se demostró una mejoría de la clase funcional tras la toma a altas dosis. Lo que si se apreció fue una mayor incidencia de efectos adversos. <sup>[17]</sup>

En el estudio se sugirió que los pacientes bajo este tratamiento no deben permanecer mucho tiempo a dosis bajas a no ser que no puedan tolerar dosis mayores. <sup>[17]</sup>

En las guías actuales los IECA se encuentran recomendados con un nivel IA e intentando alcanzar las dosis objetivo siempre que sea posible. <sup>[1]</sup>

A pesar de que estudios como el realizado por Willenheimer et al. no se apreciaron diferencias en los resultados finales tras el comienzo de tratamiento con BB o con IECA, <sup>[18]</sup> las diferentes guías internacionales recomiendan, una vez estabilizada la volemia con diuréticos, la introducción de IECA como primer fármaco por la aparición más precoz de sus efectos. <sup>[1,2]</sup>

Por otro lado, el uso de ARAlI, está recomendado como alternativa a los IECA en pacientes que no sean tolerante a estos fármacos, como puede ser la aparición de tos o angioedema. <sup>[1,2]</sup> Estando desaconsejado su uso conjunto por las guías actuales. <sup>[1,2]</sup>

Actualmente, el tratamiento recomendado para todos los pacientes con ICFER es la combinación de BB más IECA (o ARA II en caso de no ser tolerados) para poder reducir así el riesgo de hospitalizaciones así como el de muerte prematura. <sup>[1,2]</sup>

### **4.1.3. Antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides**

Qué fármaco introducir en pacientes con ICFER que permanecen sintomáticos a pesar de la correcta terapia con diuréticos, IECA o ARA II y BB es la pregunta que aparece a continuación. <sup>[3]</sup>

La primera opción posible sería pensar en un ARA II, y aunque algunos estudios han comprobado una disminución de la morbilidad y la mortalidad tras añadir un ARA II a pacientes tratados con BB e IECA <sup>[19,20]</sup> el uso de estos fármacos junto con los IECA no se recomienda en la práctica clínica ya que el posible beneficio se vería contrarrestado por la aparición de diversos efectos adversos. <sup>[21]</sup>

A pesar de que las guías han apoyado el uso de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides o ARM en la ICFER, estas recomendaciones suelen estar restringidas a pacientes que en los ensayos clínicos presentaban NYHA clase III-IV o a aquellos con disfunción ventricular y síntomas de insuficiencia cardíaca después de sufrir infarto de miocardio. <sup>[22]</sup>

Sin embargo, para los pacientes que se encontraban en clase funcional I y II según la NYHA el estudio realizado por Cohn et al. <sup>[23]</sup> que analizaba los efectos de la eplerenona en dicho grupo, se vio una reducción en la mortalidad general así como una reducción en el número de hospitalizaciones por cualquier causa. Además estos pacientes tenían menos probabilidades de desarrollar fibrilación auricular. <sup>[23]</sup> En este estudio sólo se reportaron resultados obtenidos con eplerenona, si bien es cierto que normalmente se tiende al uso de espironolactona debido a su menor precio <sup>[3]</sup>, a pesar de asociarse a una mayor tasa de efectos secundarios endocrinológicos. <sup>[5]</sup>

Los ARM deberían ser la opción predilecta cuando se plantea la introducción de otro antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia con IECA O ARA II Y BB a dosis recomendadas o a máximas dosis toleradas, con un nivel de evidencia IA. <sup>[1,2]</sup>

Es importante tener en cuenta para que estos pacientes puedan ser tratados con ARM se requiere una concentración sérica de potasio inferior a 5 mEq/L y una tasa de filtrado glomerular mayor de 30 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>. <sup>[5]</sup>

### **4.1.4. Ivabradina**

La realización de estudios con ivabradina, un inhibidor de los canales “funny” en el nodo sinusal, <sup>[2]</sup> tras la introducción del mismo después de haber introducido previamente BB e inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona como el

realizado por Swedberg et al. [24] demostraron una reducción de la mortalidad por causa cardiovascular así como reducción de las hospitalizaciones debidas a IC en pacientes que se encontraban en ritmo sinusal a 70 pulsaciones por minuto o más. [24]

Es por ello que la ivabradina se encuentra recomendada para pacientes que cumplen una serie de requisitos como una FEVI  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal, pulsaciones  $\geq 70$  pulsaciones por minuto y permanecen sintomáticos a pesar de un correcto tratamiento a máximas dosis toleradas con BB, IECA o ARA II Y MRA. [3]

#### **4.1.5. Inhibidores directos de la renina: aliskiren**

En diversos estudios se ha sugerido que el uso crónico de IECA o ARA II puede dar como resultado un incremento tanto en la renina como en la angiotensina II, pudiéndose llegar a producir una limitación de la efectividad de dichos fármacos por inhibición competitiva de la enzima. Por ello una alternativa para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser la inhibición directa de la renina, la enzima responsable de la formación de angiotensina I. El primer fármaco oral que consigue este propósito es el aliskiren. Por ello, el uso de este fármaco tanto en monoterapia como unido a enalapril está siendo evaluado por diversos estudios los cuales pretenden demostrar una mejoría tanto en la sintomatología como en la mortalidad de estos pacientes tras la introducción de dicho fármaco. [25,26] Sin embargo, en el reciente estudio publicado por McMurray et al. [27] se ha visto que la toma conjunta de enalapril junto con aliskiren aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos tales como la hipotensión, hiperkalemia o la elevación de los niveles de creatinina en suero, sin demostrar un claro efecto beneficioso.

Actualmente, su uso todavía no se encuentra recomendado por la European Society of Cardiology. [1]

#### **4.1.6. Digoxina**

Las guías internacionales [1,2] recomiendan considerar el uso de digoxina para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC en pacientes que se encuentren en ritmo sinusal y con una FEVI igual o menor al 45% los cuales no sean capaces de tolerar BB o en pacientes con una fracción de eyección menor o igual al 45% con persistencia de la sintomatología a pesar del correcto tratamiento con BB, IECA o ARA II y ARM.

A pesar de que el beneficio de la digoxina en el control de la frecuencia ventricular en pacientes con ICFER y fibrilación auricular está claramente establecido [3], en gran parte de los casos para estos pacientes se recomienda la terapia inicial con

BB ya que éstos está incluidos en la terapia general de los pacientes con insuficiencia cardiaca. En caso de ser necesario un segundo agente para conseguir un adecuado control de la frecuencia cardiaca, se podría considerar la adición de digoxina. <sup>[5]</sup>

#### **4.1.7. Anticoagulación y antiagregación**

A pesar de que en algunos estudios se ha relacionado estar afecto de IC con un mayor riesgo tromboembólico, los factores de riesgo para el tromboembolismo en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo no han sido establecidos definitivamente. Además los datos sobre la utilidad de la terapia antitrombótica en los pacientes con IC de tipo sistólico que se encuentran en ritmo sinusal no está del todo clara. <sup>[28]</sup>

Por ello, las diferentes guías internacionales no recomiendan anticoagulación en pacientes con ICFER que no tengan historia previa de fibrilación auricular, antecedente de evento tromboembólico o una enfermedad cardioembólica. Además, en ausencia de indicación específica, como puede ser una enfermedad coronaria arterial, la aspirina no debería ser iniciada en pacientes con IC que se encuentren en ritmo sinusal. <sup>[1,2]</sup>

#### **4.1.8. Estatinas**

A pesar de que en el estudio realizado por Kjekshus et al. se vio que el uso de estatinas, concretamente rosuvastatina, en pacientes con ICFER reducía el número de hospitalizaciones por causa cardiovascular así como una mejora en el perfil lipídico de los pacientes, no se vió una reducción significativa en la función cardiaca o en el número de fallecimientos por cualquier causa. <sup>[29]</sup>

Actualmente no se encuentran recomendados en las guías debido a que su beneficio no ha sido probado. <sup>[1]</sup>

#### **4.1.9. Antagonistas del calcio**

Los antagonistas del calcio como tratamiento para la ICFER se encuentran desaconsejados por las guías actuales ya que al ser cronotrópicos negativos pueden provocar un empeoramiento de la IC. <sup>[1,2]</sup> En caso de ser necesario su uso por cualquier otra indicación como puede ser la hipertensión o la angina, el fármaco que ha mostrado un efecto más neutral tanto en la morbilidad como en la mortalidad de estos pacientes es el amlodipino. <sup>[30]</sup>

## **4.2. Tratamiento de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada**

La mitad de los pacientes diagnosticados de IC presentan la FEVI preservada. A pesar de su prevalencia, hasta la fecha no hay evidencia que muestre de modo claro la existencia de un tratamiento farmacológico eficaz para la reducción de mortalidad en estos pacientes. Parece además que el tratamiento de la ICFEP debe contemplar el de sus comorbilidades. <sup>[7]</sup>

### **4.2.1. Diuréticos**

La terapia con diuréticos es usada en estos pacientes para tratar la sobrecarga de volumen. Estos fármacos deben ser administrados con precaución para evitar una excesiva reducción de la precarga así como una marcada hipotensión. <sup>[4]</sup> La recomendación de uso se sustenta en un estudio realizado para el manejo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar en el que el uso de diuréticos se vió que reducía las hospitalizaciones en pacientes afectos de IC. <sup>[31]</sup>

### **4.2.2. Inhibición del sistema Renina-angiotensina-aldosterona**

En diferentes ensayos realizados se ha visto que tratamientos que han resultados efectivos en la ICFER no lo son en la ICFEP, <sup>[32]</sup> a pesar de que estos fármacos tienen como diana el sistema neurohormonal que parece formar parte de la fisiopatología causante de ambos trastornos. <sup>[3]</sup>

Estudios realizados para probar la eficacia de los IECA, como en enalapril, han concluido en resultados neutrales para el uso de dichos fármacos. <sup>[33]</sup> Por otro lado, estudios que analizaban el uso de ARA II, como candesartán o irbesartán, se concluyó que estos fármacos no reducían significativamente el número de muertes por causa cardiovascular ni el número de hospitalizaciones. <sup>[19,34]</sup>

A pesar de que uno de los fármacos más prometedores eran los ARM, <sup>[7]</sup> estudios que han testado el uso de espironolactona no mostraron una reducción significativa en el porcentaje de muertes por causa cardiovascular ni en el porcentaje de hospitalizaciones. <sup>[35,36]</sup>

Sin embargo, la causa que explica el fallo de estos tratamientos a pesar de que la activación crónica del eje renina- angiotensina-aldosterona la cual se ha visto que está implicada en los procesos que caracterizan este trastorno todavía no está del todo clara. <sup>[3]</sup> Posibles causas que lo explican podrían ser a heterogeneidad de pacientes incluidos en estos estudios, <sup>[3]</sup> pacientes más mayores, con mayor número

de comorbilidades, lo cual dificulta su manejo, mayor proporción de muertes por causa no cardíaca y mayor complejidad en el diagnóstico. <sup>[32]</sup>

#### **4.2.3. Betabloquenes**

El papel de los BB en el tratamiento de la ICFEP no está del todo claro. Existe una falta de evidencia acerca de su beneficio directo a pesar de que este grupo de fármacos poseen un potencial beneficio en estos pacientes tales como prevención de la taquicardia, reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno así como reducción en el presión sanguínea. Sin olvidar su beneficio en pacientes con angina. <sup>[37]</sup> El mecanismo mediante el cual pueden proporcionar beneficios no está claro aunque se ha sugerido que puede deberse a una reducción de la frecuencia cardíaca, un incremento de la relajación, o a un alargamiento del llenado diastólico y por lo tanto mejora en la perfusión miocárdica con la consiguiente reducción de la isquemia. <sup>[38]</sup>

En el estudio realizado por Hernandez et al. no se objetivó efecto del BB en la mortalidad y en las hospitalizaciones tras un año de seguimiento, al contrario de lo que se observó en los pacientes con ICFER en los que sí se encontró mejoría <sup>[39]</sup> Sin embargo, en el estudio realizado por Dobre et al. El uso de BB si se asoció con una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con ICFEP. <sup>[38]</sup>

Es necesario tener especial cuidado con el uso de BB en estos pacientes ya que pueden contribuir a exacerbar la bradicardia ya existente debido a la incompetencia cronotrópica propia del proceso patológico. <sup>[36]</sup>

#### **4.2.4. Estatinas**

Es interesante destacar que mientras que en la ICFER el uso de estatinas no ha demostrado un claro beneficio, <sup>[29]</sup> sí parece hacerlo en la preservada. Así como la no demostración de mejoría tras tratamiento con BB, IECA y ARA II puede deberse a diversos fallos o dificultades en la planificación y realización de los distintos estudios realizados, la mejoría de la ICFEP tras el uso de estatinas frente a su uso en la ICFER no puede ser atribuido a esta causa si no a la existencia de distintos mecanismos de remodelado cardíaco en ambas patologías. <sup>[4]</sup> Sin embargo el mecanismo de acción que subyace tras esta mejoría en los pacientes con ICFEP no está del todo claro y precisaría de más estudios para analizarlo. <sup>[40]</sup>

#### **4.2.5. Fármacos cronotrópicos negativos**

Tradicionalmente se han recomendado medicamentos cronotrópico negativo en la IC-FEP para aumentar el período de llenado diastólico. [4]

Estudios recientes como el realizado por Borlaaug et al. se vió que la incompetencia cronotrópica es altamente prevalente y se asocia con discapacidad en el ejercicio en los pacientes afectos de IC-FEP. [41] De hecho, la reserva cronotrópica puede representar el único mecanismo para aumentar al gasto cardíaco durante el ejercicio.



## **HIPÓTESIS**

El tratamiento de los pacientes con IC ingresados por descompensación y seguidos tras el alta en una consulta monográfica, implica una mejoría cualitativa y cuantitativa en el tipo y proporción de fármacos basados en la evidencia, lo que redundará en un mejor pronóstico.

## **OBJETIVOS**

El principal objetivo de este estudio es analizar las características del tratamiento en los pacientes con IC que ingresan en Medicina Interna y ver sus modificaciones tras dicho ingreso y posterior seguimiento al año en una consulta monográfica de IC.

Otro objetivo fue analizar si la dosis de los fármacos administrados alcanzaban la máxima recomendada o bien se administran a dosis submáximas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Los datos de los pacientes se recogieron entre junio de 2010 y diciembre de 2015. Se trata de un estudio prospectivo de cohortes que incluye a pacientes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, que ingresan en el servicio de Medicina Interna por Insuficiencia Cardíaca descompensada y son seguidos posteriormente en una consulta monográfica de IC de dicho servicio.

### **Población de estudio: selección e inclusión de pacientes**

Se seleccionaron pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del hospital por IC aguda, ya fuese primer episodio o por descompensación de su IC crónica. Para la selección de pacientes se siguió un criterio clínico, entrando en el estudio aquellos pacientes que por sus marcadores tanto clínicos como analíticos se podía presuponer que el pronóstico de su IC sería peor, y por tanto, considerando a esos pacientes susceptibles de mejorar con un tratamiento mejor adaptado a las guías de práctica clínica y el seguimiento posterior en una consulta externa monográfica de IC.

### **Variables en el momento de la inclusión**

En el momento de la inclusión de los pacientes, que coincide con su ingreso en el servicio de Medicina Interna, se registraron las siguientes variables: sociodemográficas, causa primaria de la IC, comorbilidades. Las variables que se recogieron en relación con la propia IC se incluyeron: clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y FEVI medida por ecocardiografía. También se recogieron valores analíticos como: NT-proBPN, hemoglobina, creatinina o sodio plasmático. PA el cálculo del IMC se utilizó el índice de Quetelet, con el peso y talla del paciente en el momento de la inclusión.

En referencia a la medicación de los pacientes se recogieron datos acerca de los BB, IECA, ARA II, ARM, diuréticos tiazídicos y diuréticos de asa, antagonistas del calcio, digoxina, estatinas, anticoagulantes, antiagregantes, antagonistas del calcio, nitritos, ivabradina y aliskiren.

Por otro lado, también se recogieron las dosificaciones referentes a los BB, IECA y ARA II.

### **Variables en el seguimiento**

Tras la inclusión de los pacientes en el momento del ingreso, se registraron datos en referencia al tratamiento que tomaban (BB, IECA, ARA II, ARM, diuréticos tiazídicos y diuréticos de asa, antagonistas del calcio, digoxina, estatinas, anticoagulantes, antiagregantes, antagonistas del calcio, nitritos, ivabradina y aliskiren) en tres momentos: el tratamiento que llevaban en el momento del ingreso, el tratamiento al alta y , por último, el tratamiento de los pacientes tras el seguimiento al año.

En estos tres momentos del estudio también se registraron las dosis de los fármacos más utilizados de los principales grupos farmacológicos en los tres momentos a estudio: bisoprolol en caso de los BB, enalapril para los IECA y candesartán para los ARAII.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra obtenida, utilizando la media y la desviación típica para variables cuantitativas y porcentajes para variables categóricas. Para variables categóricas se utilizó en test no paramétrico de McNemar para muestras relacionadas. Para variables cuantitativas el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras relacionadas (no se pudo utilizar el test paramétrico de la t-Student o el ANOVA –análisis de varianza- porque no se cumplían las hipótesis de normalidad y homogeneidad de varianzas en la distribución. Para comprobar dichas hipótesis se han utilizados el test de Kolmogorov-Smirnov (Lilliefors), y el test de Levene para la homogeneidad de varianzas).El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . El análisis se realizó con el programa “Statistical Package for the Social Sciences“ o SPSS (versión 15.0).

## **RESULTADOS**

### **Características sociodemográficas y comorbilidades**

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Se incluyeron un total de 250 pacientes, con edades comprendidas entre 44 y 92 años (media de 79,64, desviación típica 8,087), 136 hombres y 114 mujeres.

La FEVI media en nuestra población es de 51,33%. Realizando un análisis de forma dicotómica, un 52% de nuestros pacientes presentaban una FEVI superior al 50% por lo tanto nos encontramos ante una muestra de pacientes con discreto predominio de FEVI preservada.

Más de la mitad de los pacientes de la muestra, un 62,4%, se encontraba en clase funcional basal de la NYHA clase II. El otro gran grupo es el formado por los que se encontraban en clase funcional III de la NYHA, representado el 25,2%.

El índice de masa corporal (IMC) medio es de 29,29 (desviación típica 5,66), lo que describe una muestra con severo sobrepeso.

La causa primaria más prevalente es la hipertensión arterial (HTA), encontrándose en un 42,2% de los pacientes. La HTA es también comorbilidad más frecuente, apareciendo en un 74,4% de los pacientes.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encontraba como causa primaria de la IC en el 4% de los pacientes. El porcentaje de EPOC como enfermedad asociada ascendía hasta estar presente en el 28,8% de los pacientes.

### **Parámetros ecográficos y de laboratorio**

El diámetro medio de la aurícula izquierda era de 49 mm, lo que supone que en nuestra muestra los pacientes presentasen diámetros auriculares izquierdos dilatados.

Los valores medios del NT-proBNP eran de 5310,09 pg/ml, parámetro muy importante para valorar el diagnóstico de IC.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas basales de los pacientes.

Características	Número	Porcentaje
<b>Hombres</b>	136	54,40%
<b>Mujeres</b>	114	45,60%
<b>NYHA basal</b>		
I	29	11,60%
II	156	62,40%
III	63	25,20%
IV	2	0,80%
<b>Causa primaria de la IC</b>		
Cardiopatía isquémica	58	23,20%
HTA	105	42,20%
Valvulopatía mitral	22	8,80%
Valvulopatía aórtica	21	8,40%
Valvulopatía derecha	1	0,40%
EPOC	10	4%
Alcoholismo	3	1,20%
Enfermedad Pulmonar no EPOC	3	1,20%
Otros	27	10,80%
<b>Enfermedades asociadas</b>		
Isquemia cardiaca	65	26%
EPOC	72	28,80%
HTA	186	74,40%
Fibrilación auricular	161	64,40%
Diabetes mellitus	84	33,60%
Insuficiencia Renal	90	36%
Anemia	75	30%
	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Edad</b>	79,64	8,087
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	11,64	9,037
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,2937	5,66057
<b>Frecuencia cardiaca (lpm)</b>	87,77	23,503
<b>PAS (mmHg)</b>	138,17	30,855
<b>PAD (mmHg)</b>	74,04	14,717
<b>FEVI (%)</b>	51,33	23,503
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	5310,09	5876,337
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12,28	2,044
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,26	0,661
<b>Sodio (mEq/l)</b>	141,93	3,899
<b>Diámetro aurícula izquierda</b>	49	10,992
<b>Índice de masa del ventrículo izquierdo</b>	120,54	44,253

NYHA: New York Heart Association; HTA: Hipertensión Arterial; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IMC: Índice de masa corporal; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral.

## **Análisis de los grupos farmacológicos en los tres momentos del estudio**

El porcentaje de pacientes que toma cada grupo de fármacos ha sido realizada en tres momentos; el primero refleja el tratamiento que llevaban los pacientes previo al ingreso en el servicio de Medicina Interna (MI) debido a descompensación de su IC. El número de pacientes del que se pudo obtener datos es de 240, ya que en 10 de los 250 pacientes iniciales no fue posible recoger ese dato por no constar en su historia clínica. El momento del ingreso refleja el tratamiento de los pacientes antes de ser diagnosticados de IC y antes de ser atendidos por un grupo con dedicación monográfica a la IC.

El segundo momento refleja el tratamiento al ser dados de alta. En este momento, el número de pacientes de los que se pudo obtener datos fue de 245 ya que dos de los 250 pacientes iniciales murieron durante su estancia hospitalaria y de los otros tres restantes no se pudo recoger el dato por deficiencias en la recogida de datos.

Por último, el tercer momento hace referencia al tratamiento tras completar el año de seguimiento en la consulta monográfica de IC, es decir tras un periodo de tiempo suficiente para haber detectado los posibles efectos adversos y haber titulado convenientemente cada fármaco.

En este momento el número de pacientes del que se pudo obtener datos es de 118, ya que de los 250 pacientes iniciales en 7 ellos (lo que supone un 2,8%) no se pudo obtener datos por éxitus. De los 125 restantes (50% del total) no se encontró datos de este momento, ya que no habían completado el seguimiento al año.

Los fármacos que presentan una diferencia más significativa entre el ingreso y el alta son los BB, IECAS, AMR, los diuréticos de asa y los anticoagulantes, ya que en estos cinco grupos de fármacos se produce un aumento significativo de los pacientes que los toman (Tabla 2) (Tabla 3) (Figura 1).

En relación a los BB, este aumento es significativo incluso al comparar su toma en el momento de ser los pacientes dados de alta con su toma al realizarse la consulta al año, llegando a ascender su porcentaje desde un 30% inicial hasta 73,7% al año.

Con respecto a los ARA II si bien su aumento no es significativo al comparar los momentos de ingreso y alta, si lo es cuando los momentos que se comparan son su toma al alta y su toma al año, que pasa del 29,2% al 43,2%

Es también relevante el porcentaje de pacientes que al año toman un IECA o un ARA II, ya que alcanza el 83,8% en comparación con el 54,6% inicial.

Otros fármacos que presentan diferencias en los tres momentos son las estatinas, produciéndose un descenso significativo durante el ingreso de los pacientes. permaneciendo prácticamente sin cambios su porcentaje entre el alta de los pacientes y la consulta al año.

En la tabla 2 se muestran los fármacos más relevantes tomados por los pacientes.

FÁRMACOS	Al ingreso n=240	Porcentaje	Al alta n=245	Porcentaje	Al año n=118	Porcentaje
<b>BETABLOQUEANTE</b>	72	30%	126	51,40%	87	73,70%
<b>IECA</b>	67	27,90%	118	48,20%	56	47,90%
<b>ARA II</b>	70	29,20%	79	32,10%	51	43,20%
<b>MRA</b>	35	14,60%	71	29,10%	37	31,60%
<b>IECA O ARA II</b>	131	54,60%	187	76,30%	98	83,80%
<b>DIURÉTICO ASA</b>	148	66,70%	223	91,40%	109	92,80%
<b>DIURÉTICO TIAZÍDICO</b>	27	11,30%	34	14%	11	9,30%
<b>ANTICOAGULANTE</b>	119	49,60%	154	62,90%	78	66,10%
<b>ANTIAGREGANTE</b>	66	27,50%	69	28,30%	33	28%
<b>ESTATINAS</b>	64	26,70%	30	12,20%	15	12,70%
<b>NITRITOS</b>	34	14,20%	23	9,40%	11	9,30%
<b>DIGOXINA</b>	51	21,30%	67	27,50%	28	23,70%
<b>IVABRADINA</b>	5	2,10%	1	2,45%	1	1,18%
<b>ALISKIREN</b>	2	1,20%	0	0%	0	0%

BB:Betabloqueante;IECA:Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina;ARAI:antagonista de los receptores de la angiotensina;Anticoag:Anticoagulante;Antiag:antiagregante.

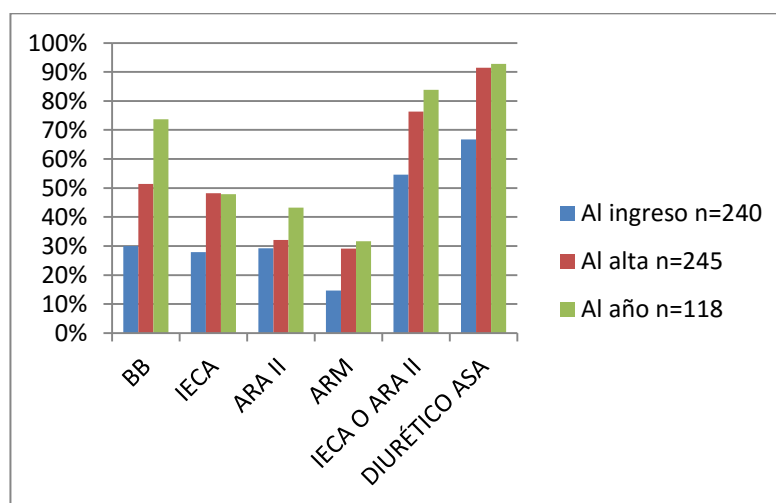


Figura 1. Cambios en los principales grupos farmacológicos

En la tabla 3 se muestra la p-valor de los fármacos más relevantes tomados por los pacientes

FÁRMACOS	P (ingreso-alta)	P (alta-año)	P (ingreso-año)
BETABLOQUEANTE	0,000	0,000	0,000
IECA	0,000	0,424	0,000
ARA II	0,511	0,013	0,003
MRA	0,000	0,327	0,000
IECA O ARA II	0,000	0,332	0,000
DIURÉTICO ASA	0,000	1,000	0,000
DIURÉTICO TIAZÍDICO	0,307	0,581	0,424
ANTICOAGULANTE	0,000	1,000	0,000
ANTIAGREGANTE	1,000	0,289	0,405
ESTATINAS	0,000	1,000	0,001
NITRITOS	0,134	1,000	0,359
DIGOXINA	0,010	0,003	1,000
IVABRADINA	0,219	1,000	1,000
ALISKIREN	0,500	-	0,500

Cuando se compara la toma de IECA o ARA II más la toma de BB en los tres momentos, se aprecia que en los tres aparece un aumento estadísticamente significativo, elevándose su porcentaje desde un 20% inicial hasta un 60,7 % al año. Este aumento es también significativo cuando a esta combinación de fármacos se le añaden los ARM, comparando su toma al ingreso con su toma al año, pasando de un 3,30% al inicio un 22,20% al año. (Tabla 4) (Tabla 5) (Figura 2)

En la tabla 4 se muestra la evolución de los fármacos basados en la evidencia

FÁRMACOS	Al ingreso		Al alta		Al año	
	n=240	Porcentaje	n=245	Porcentaje	n=118	Porcentaje
IECA O ARA II + BB	48	20%	96	39,20%	71	60,70%
IECA O ARA II + BB + MRA	8	3,30%	24	9,80%	26	22,20%



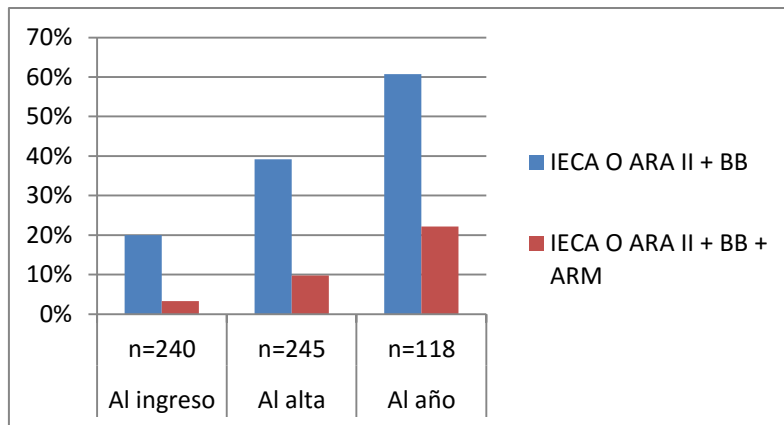


Figura 2. Cambios en las combinaciones farmacológicas basadas en la evidencia.

En la tabla 5 se muestra el p-valor de evolución de los fármacos basados en la evidencia

FÁRMACOS	P (ingreso-alta)	P (alta-año)	P (ingreso-año)
IECA O ARA II + BB	0,000	0,004	0,000
IECA O ARA II + BB + MRA	0,011	0,007	0,000

En referencia a los antagonistas del calcio, el descenso significativo de su toma aparece en los tres momentos, apareciendo en el 30,4% de los pacientes de forma inicial, llegando a reducirse hasta el 4,2% al año.

No se aprecian diferencias significativas en la toma de IECA + ARA II en los tres momentos del estudio, siendo su porcentaje muy pequeño en dichos tres momentos. (Tabla 6) (Tabla 7) (Figura 3)

En la tabla 6 se muestran los porcentajes de pacientes que tomaban fármacos o combinaciones de fármacos considerados marcadores de mala calidad de tratamiento

FÁRMACOS	Al ingreso n=240	Porcentaje	Al alta n=245	Porcentaje	Al año n=118	Porcentaje
IECA + ARA II	3	1,30%	4	1,60%	4	3,40%
CALCIO ANTAGONISTA	73	30,40%	24	9,80%	5	4,20%

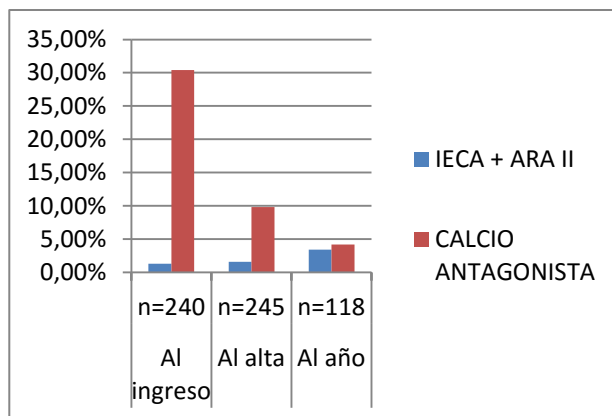


Figura 3. Cambios en los fármacos o combinaciones farmacológicas indicadores de mala calidad de tratamiento

En la tabla 7 se muestra el p-valor de la evolución de fármacos o combinaciones de fármacos considerados marcadores de mala calidad de tratamiento

FÁRMACOS	P (ingreso-alta)	P (alta-año)	P (ingreso-año)
IECA + ARA II	1,000	1,000	0,687
CALCIO ANTAGONISTA	0,000	0,004	0,000

### **Análisis cuantitativo de los fármacos más usados en los tres principales grupos farmacológicos**

Para el análisis cuantitativo se analizaron las dosis de los fármacos más utilizados de los tres principales grupos farmacológicos en los tres momentos del estudio. Para el caso de los BB fue el bisoprolol, para los IECA el enalapril y para los ARA II el candesartán.

En el anexo 1 se muestran los fármacos utilizados en los tres momentos y el número de pacientes que los tomaban.

En la tabla 6 se muestran las características de los tres principales fármacos al ingreso

FÁRMACOS	Al ingreso			
	Dosis media	desv. típ.	min.	máx
Bisoprolol	4,96	5,05	1,25	25
Enalapril	14,47	7,33	5	25
Candesartán	18,25	9,66	4	32

En la tabla 7 se muestran las características de los tres principales fármacos al alta

FÁRMACOS Al alta				
	Dosis media	desv. típ.	min.	máx.
<b>Bisoprolol</b>	4,19	3,26	1,25	15
<b>Enalapril</b>	11,72	7,72	2,5	40
<b>Candesartán</b>	8,58	4,41	4	16

En la tabla 8 se muestran las características de los tres principales fármacos al año

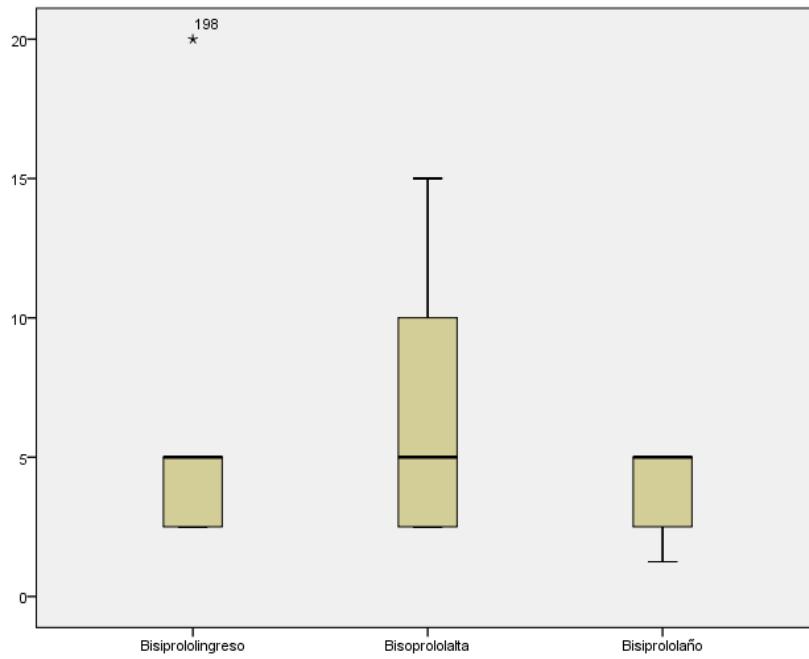
FÁRMACOS Al año				
	Dosis media	desv. típ.	min.	máx.
<b>Bisoprolol</b>	3,75	2,09	1,25	15
<b>Enalapril</b>	12,06	7,99	2,5	40
<b>Candesartán</b>	9,38	4,37	4	16

En la tabla 9 se muestra el p-valor en los tres momentos para los tres principales fármacos a estudio

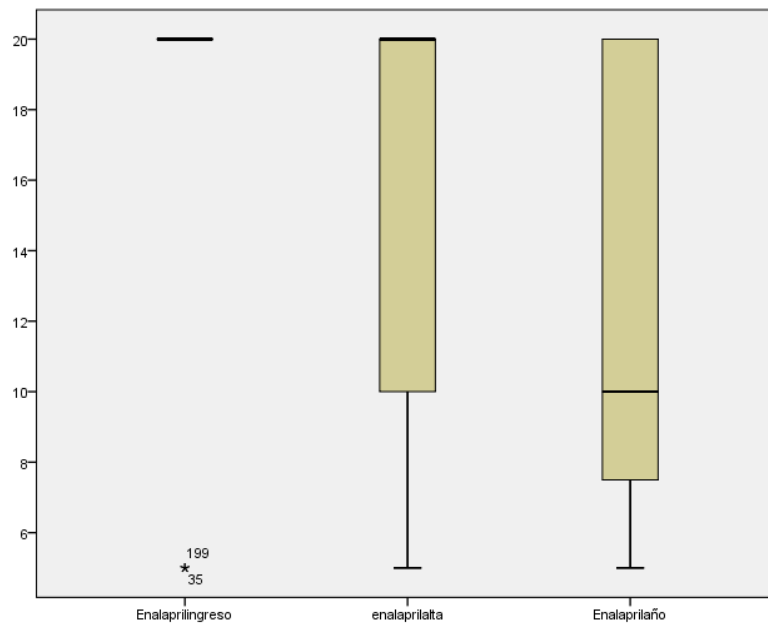
FÁRMACO	p (ingreso-alta)	p (alta-año)	P (ingreso-año)
<b>Bisoprolol</b>	0,747	0,649	0,299
<b>Enalapril</b>	0,279	0,441	0,077
<b>Candesartán</b>	0,080	0,181	0,102

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres momentos para ninguno de los tres grupos farmacológicos

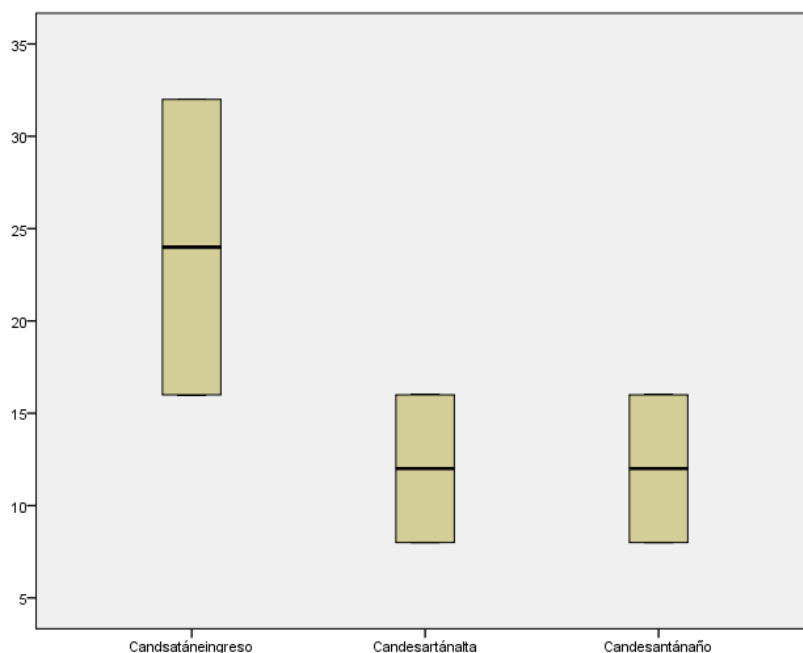
En las figuras 4, 5 y 6 se muestran los gráficos de cajas correspondientes al análisis de las dosis farmacológicas de bisoprolol, enalapril y candesartán los tres momentos del estudio.



**Figura 4. Análisis dosis bisoprolol en los tres momentos del estudio**



**Figura 5. Análisis dosis enalapril en los tres momentos del estudio**



**Figura 6. Análisis dosis candesartán en los tres momentos del estudio**

### **Análisis cualitativo de los fármacos más usados en los tres principales grupos farmacológicos**

Para calcular el número de pacientes que tomaban el fármaco entre la dosis objetivo recomendada por las guías o al 50% de la misma, se analizaron los fármacos más utilizados de los tres principales grupos farmacológicos en los tres momentos a estudio. Para el caso de los BB fue el bisoprolol, para los IECA el enalapril y para los ARA II el candesartán.

El porcentaje de pacientes que se encontraban entre la “dosis objetivo” y el 50% de la misma se calculó para el número total de pacientes que tomaban el fármaco en cada momento ya sea, bisoprolol, enalapril o candesartán.

La dosis objetivo para el bisoprolol fue 5 miligramos/día, para el enalapril 20 miligramos/día y para el candesartán 32 miligramos/día.

En la tabla 10, tabla 11 y figura 5 se muestra el porcentaje de pacientes que se encontraba entre la dosis objetivo y el 50% de la misma en los tres momentos del estudio.

Tabla 10. Porcentaje de pacientes entre la dosis objetivo o el 50% de la dosis objetivo.

FÁRMACO	Al ingreso		Al alta		Al año	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
<b>BB</b>	<b>N=72</b>		<b>N=126</b>		<b>N=87</b>	
<b>Bisoprolol</b>	45		88		61	
<b>DO o 50% de la DO</b>	36	80,00%	69	78,40%	52	85,24%
<b>IECA</b>	<b>N=67</b>		<b>N=118</b>		<b>N=56</b>	
<b>Enalapril</b>	44		102		50	
<b>DO o 50% de la DO</b>	24	54,50%	60	58,82%	27	54%
<b>ARA II</b>	<b>N=70</b>		<b>N=79</b>		<b>N=51</b>	
<b>Candesartán</b>	18		32		26	
<b>DO o 50% de la DO</b>	8	44,44%	7	21,90%	8	30,80%

BB: Betabloqueante; IECA:Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARAII:Antagonista de los receptores de angiotensina; DO:Dosis objetivo.

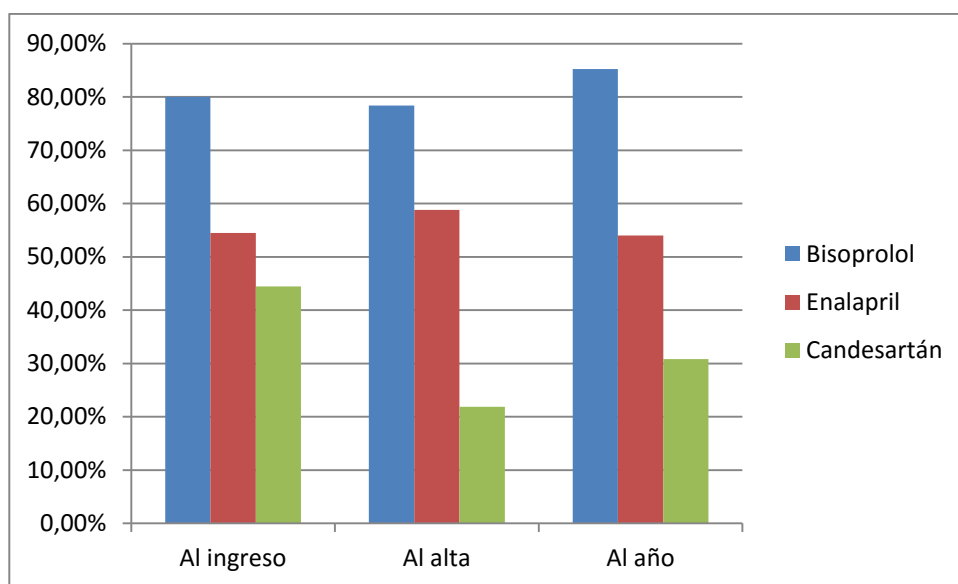


Figura 5. Porcentaje de pacientes entre la dosis objetivo o el 50% de la dosis objetivo.

**Tabla 11. P-valor pacientes entre la dosis objetivo o el 50% de la dosis objetivo.**

	p (ingreso- alta)	p (alta-año)	p (ingreso- año)
<b>BB</b>			
<b>Bisoprolol</b>			
<b>DO o 50% de la DO</b>	1,000	0,388	0,625
<b>IECA</b>			
<b>Enalapril</b>			
<b>DO o 50% de la DO</b>	0,581	0,227	1,000
<b>ARA II</b>			
<b>Candesartán</b>			
<b>DO o 50% de la DO</b>	0,625	0,500	1,000

En el caso del bisoprolol el porcentaje de pacientes que se encontraban entre la dosis diana o el 50% de la misma era muy elevado en los tres momentos del estudio, no apreciándose diferencias significativas al comparar los tres momentos.

Este porcentaje era más bajo en el caso del enalapril y el candesartán, especialmente en este último. En ambos fármacos tampoco se apreciaron diferencias significativas en el número de paciente ente la dosis objetivo o el 50% de la misma en los tres momentos del estudio.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, realizado a pacientes que tras un ingreso IC en el servicio de Medicina Interna y posterior seguimiento de forma ambulatoria en una consulta monográfica de IC, se encontró que la calidad del tratamiento mejoraba de forma muy considerable a lo largo del seguimiento, ya que se produjo un aumento muy significativo en la proporción de pacientes que se encontraba bajo tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica así como una disminución en el porcentaje de pacientes que tomaban fármacos no indicados o considerados de baja utilidad para esta entidad. Sin embargo, no se apreciaron cambios significativos en la proporción de pacientes que se encontraba en rangos terapéuticos cercanos a las dosis diana para los fármacos más prescritos en los tres principales grupos farmacológicos en los tres momentos del estudio.

La IC es una enfermedad que afecta aproximadamente al 1-2% de la población adulta en los países desarrollados y cuya prevalencia aumenta conforme aumenta la edad.<sup>[1,2]</sup> Por tanto, el riesgo de padecerla va siendo cada vez mayor con el paso de los años, siendo especialmente elevado este riesgo a partir de los 75 años.<sup>[42]</sup> En los pacientes seleccionados para nuestro estudio la edad media poblacional se encontraba entorno a los 79 años, lo que significa que nuestra muestra se componía mayoritariamente de población bastante envejecida. Sobre todo si se compara con otros estudios en la que la edad media era ligeramente inferior.<sup>[43-45]</sup>

En referencia a la etiología de la IC, la principal entidad etiológica es la patología cardiaca isquémica.<sup>[42]</sup> Sin embargo, uno de los factores que más contribuye al aumento de la incidencia de IC es la hipertensión arterial (HTA), ya que a pesar de que el riesgo de IC por HTA es menor que el debido a isquemia miocárdica, la HTA ocurre con mayor frecuencia.<sup>[42]</sup> Estos datos se ven reafirmados en nuestro estudio ya que entre nuestros pacientes la HTA aparece como la principal causa primaria de IC así como la comorbilidad más frecuente. Este hecho también se relaciona con la alta prevalencia en nuestro estudio de pacientes con ICFEP, ya que la hipertensión se encuentra entre las principales causas etiológicas de este trastorno.<sup>[1,2]</sup>

Entre los datos de laboratorio más relevantes de nuestra muestra se encuentra el diámetro auricular y el NT-proBNP. Estos datos son muy importantes de cara al diagnóstico de la IC especialmente de la ICFEP en los que el diagnóstico es más complicado y difícil de establecer.<sup>[1,2]</sup> Al encontrar diámetros auriculares así como cifras de NT-proBNP considerablemente elevados en la población a estudio, nos



ayuda a establecer una correcta selección de los pacientes, confirmando que todos los incluidos padecen IC.

Los pacientes que se incluyeron para estudio eran pacientes que habían ingresado en el servicio de Medicina Interna debido a un primer episodio de IC o a un episodio de descompensación aguda de su IC crónica. Normalmente estos pacientes llegan a los servicios de urgencias presentando signos y síntomas de sobrecarga de volumen, lo que hace que sean los diuréticos uno de los primeros fármacos en introducirse.<sup>[5]</sup> En nuestro grupo a estudio la introducción de terapia diurética durante el ingreso se presentó en un alto porcentaje de pacientes, lo que evidencia la eficacia en la actuación de los facultativos que atienden en una primera instancia a los pacientes afectados de esta entidad.

Uno de los fármacos en los que se encontraron mayores diferencias durante el estudio fueron los BB. El aumento significativo de su toma ya se produce durante el ingreso de los pacientes, llegando a un porcentaje mayor al año. Este aumento es muy importante ya que la terapia con BB constituye uno de los pilares fundamentales en el abordaje terapéutico de la IC, por su notable reducción en la mortalidad.<sup>[1-3]</sup>

Son muchos los estudios en los que se ha demostrado la reducción en referencia a la mortalidad, a la aparición de arritmias o al número de hospitalizaciones debidas a descompensaciones por IC,<sup>[8-11]</sup> así como una mejoría en la FEVI<sup>[13]</sup> y como la falta de adherencia al tratamiento con BB supone una mayor incidencia de reingresos por descompensación de la IC.<sup>[12]</sup>

El otro gran grupo farmacológico de la IC con los IECA.<sup>[3]</sup> Los IECA suelen ser los primeros fármacos en introducirse debido a que sus efectos aparecen más precozmente que los BB.<sup>[2]</sup> Además, los BB introducidos precozmente pueden llegar a producir un empeoramiento de la sintomatología durante los primeros días o semanas.<sup>[5]</sup> En nuestra muestra, la inclusión de la terapia con IECA aparecen principalmente durante el ingreso de los pacientes, no constatándose diferencias entre el alta y el año. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Tavazzi et al.<sup>[43]</sup> en el que se vió que una vez los paciente eran dados de alta con un tratamiento establecido, al año apenas se apreciaban variaciones en ese tratamiento.<sup>[43]</sup>

Con la toma de ARA II ocurre lo contrario, las diferencias aparecen entre el alta y el año. Esto quizás ocurra debido a que los IECA se tienden a introducir como primera opción antes que los ARA II, relegándose el uso de estos últimos para casos de intolerancia los IECA como pueden ser la aparición de tos o angioedema.<sup>[1,2]</sup>

Estos datos referente a los tres principales grupos farmacológicos utilizados en la IC demuestran que los pacientes ya desde un primer momento son bien atendidos por lo equipos sanitarios que los asisten durante el ingreso, apareciendo claras mejoras en la calidad de su tratamiento.

Sin embargo, uno de los análisis más interesantes es el que compara la toma de IECA o ARA II + BB.

Actualmente se debe aspirar a que todos los pacientes con ICFER se encuentren bajo este régimen terapéutico <sup>[1,2]</sup> A pesar de que en nuestro estudio el número de pacientes tratados con estos fármacos aumenta de manera significativa en los tres momentos del estudio, al final del mismo el porcentaje de pacientes que lo presenta no supone el 100%. En diversos estudios realizados, se han analizados posibles explicaciones por las cuales los pacientes no pueden ser tratados con estos fármacos. <sup>[46- 48]</sup>

En el caso de los BB se ha visto que una de las causas puede deberse a la presencia de asma o EPOC. <sup>[46]</sup> En el reciente estudio realizado por Bhatt et al. <sup>[47]</sup> se sugirió que a causa de la preocupación de que en pacientes afectos de esta patología pulmonar se puedan desencadenar episodios de broncoconstricción o empeoramiento de la función pulmonar debido al uso de BB, no se tiende a su prescripción, a pesar de que estos pacientes padezcan una enfermedad cardíaca establecida, como la IC, en la que los BB han demostrado un claro beneficio tanto en la morbilidad como en la mortalidad. <sup>[47]</sup> Esta podría ser una de las razones en nuestro estudio ya que en un considerable grupo de pacientes en el mismo se encontraba la EPOC como comorbilidad. Sin embargo en este mismo estudio se vió que en pacientes afectos de EPOC moderada a severa, el uso de BB se asociaba con una reducción significativa en el número de exacerbaciones, cosa que no pasaba con otros tratamientos cardíacos como los calcio antagonistas, los IECA o los ARA II. <sup>[47]</sup>

Otras razones que también se han descrito son la presencia de hipotensión sintomática, bradiarritmia, broncoespasmo o empeoramiento de la propia IC. <sup>[46]</sup> Tampoco hay que olvidar que nuestra muestra se trataba de una población bastante envejecida en la que la intolerancia a la toma de BB suele aparecer con mayor frecuencia. <sup>[48]</sup>

Por otro lado, en referencia a los otros dos grupos farmacológicos, IECA y ARA II, las razones que se han descrito como posibles causas para que no se prescriba su

toma son la aparición de disfunción renal severa, hipotensión sintomática, hiperkalemia o aparición de angioedema entre otras. <sup>[46]</sup>

No hay que olvidar que en nuestra muestra también se incluyeron pacientes que presentan IC/FEP en los que la terapia con BB, IECA o ARA II no ha demostrado un claro beneficio. <sup>[19, 33, 34, 37]</sup>

En el análisis realizado en relación a la dosificación en nuestro estudio simplemente se tuvo en cuenta al fármaco más utilizado en los tres principales grupos farmacológicos durante los tres momentos del estudio.

En el caso del fármaco del grupo de los BB, el bisoprolol, un alto porcentaje de pacientes se encontraba entre el 50% de la dosis objetivo y la dosis objetivo, de lo que se extrae que muy poca población en nuestra muestra se encontraba infra o supra tratada. Para la población que no llega a alcanzar la dosis objetivo propuesta en las guías en algunos estudios <sup>[46]</sup> se ha propuesto que podría deberse a la aparición de hipotensión, bradiarritmia, empeoramiento de la IC y de la presión arterial diastólica, broncoespasmo o disfunción sexual entre otras. Otros estudios han sugerido la posibilidad de que haya pacientes que presenten una mayor sensibilidad a la toma de BB a dosis más bajas. <sup>[15]</sup>

A pesar de que en estudios con BB <sup>[14]</sup> se ha visto que la mejoría tanto en la función ventricular izquierda, en el número de hospitalizaciones, o en la mortalidad seguía un patrón dosis dependiente, también se ha visto que estas mejorías aparecían incluso a dosis inferiores a las recomendadas, de lo que se puede concluir que aunque haya pacientes que no sean capaces de tolerar dosis más altas, verán mejorada su calidad de vida y pronóstico simplemente con su toma aunque sea a dosis más bajas. <sup>[3]</sup>

En el caso del análisis de los fármacos inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona, el porcentaje de pacientes que se encontraba entre el 50% de la dosis objetivo y la dosis objetivo era menor, especialmente en el caso de los ARA II.

En estudios se ha visto que el aumento en la dosificación de este tipo de fármacos conllevaba una mejoría en cuanto a la aparición de efectos adversos o al número de hospitalizaciones, Sin embargo esta mejoría no se producía en clase funcional o en la mortalidad. Constatándose además el aumento en la incidencia de efectos secundarios al administrar dosis mayores, <sup>[14]</sup> como hipotensión, empeoramiento de la función renal, hiperkalemia, tos o angioedema entre otras. <sup>[46]</sup>

En el estudio realizado por Maggioni et al. <sup>[46]</sup> la principal razón para no llegar a conseguir alcanzar la dosis óptimas recomendadas en las guías en los tres principales grupos farmacológicos, BB, IECA y ARAII, era la de seguir todavía en proceso de ajuste de dosis.

En algunos pacientes la terapia con BB + IECA o ARA II puede resultar insuficiente a pesar de haber alcanzado la dosis diana o la máxima dosis toleradas de estos fármacos. <sup>[1,2]</sup> Esto es algo que queda reflejado en nuestro estudio ya que hay un porcentaje de pacientes que necesitan la adición de ARM a esta terapia y cuyo porcentaje va aumentando significativamente hasta completar el año de estudio demostrándose así que hay una serie de pacientes que continúan sintomáticos con este tratamiento y por tanto es necesario añadir otro inhibidor de eje renina-angiotensina-aldosterona.

El uso de antagonistas del calcio se encuentra desaconsejado por las guías actuales en el paciente con ICFER ya que puede producir un empeoramiento de la sintomatología por producir un excesivo efecto cronotrópico negativo. <sup>[1,2]</sup> El porcentaje de pacientes en nuestro estudio que incluían los antagonistas del calcio se vio muy reducido gracias a la inclusión de los pacientes en la consulta monográfica de IC, si bien esta reducción ya se hizo patente durante el ingreso de los pacientes. Por lo tanto, vemos que los profesionales sanitarios que se encuentran ante la situación de tratar a pacientes con esta entidad cardiaca tienen estas recomendaciones muy presentes, tal y como queda reflejado en nuestro estudio. Sin embargo, al año de seguimiento, se aprecia que todavía queda, aunque muy reducido, un porcentaje de pacientes bajo tratamiento con antagonistas del calcio. A la hora de interpretar estos resultados, es necesario tener en cuenta que en nuestra muestra un alto porcentaje de pacientes presentaban ICFEP, en los que el tratamiento con antagonistas del calcio no solo no se desaconseja si no que se ha visto resulta beneficioso. <sup>[4]</sup>

Por otro lado, el porcentaje de pacientes que tomaba la combinación de IECA + ARA II era muy bajo durante los tres momentos del estudio. Esto es muy importante ya que a pesar de que en algunos estudios esta combinación no ha evidenciado ser perjudicial <sup>[19,20]</sup> en diversos estudios se ha visto que los posibles efectos beneficiosos de la asociación de IECA + ARA II se verían contrarrestados por sus efectos adversos como pueden ser la hiperkalemia o el angioedema. <sup>[21]</sup> Por lo tanto el seguimiento de estos pacientes en la consulta puede resultar de suma importancia así como intentar investigar porque en ellos se ha optado por esta combinación farmacológica.

## **Limitaciones**

La realización de este estudio presentó una serie de limitaciones importantes a considerar.

En primer lugar el tamaño muestral con el que hemos trabajado era pequeño, lo que puede influir para poder alcanzar un nivel de significación estadística entre las distintas diferencias encontradas.

A la hora de recopilar el tratamiento con el que los pacientes se encontraban cuando ingresaron en el servicio de Medicina Interna, hubo en una serie de pacientes en los cuales no fue posible computar este dato ya que no se encontraba recogido en su historia clínica. Por otro lado, no todos los pacientes realizaron la consulta al año por lo que tampoco se pudo recoger datos sobre el tratamiento tras el seguimiento al año en un considerable grupo de pacientes.

Para calcular el número de pacientes que se encontraba en el rango entre el 50% de la dosis óptima y la dosis óptima solamente se tuvieron en cuenta el fármaco más utilizado en los tres momentos a estudio para los tres principales grupos farmacológicos, lo que ha podido suponer una infraestimación en el número total de pacientes que se encontraban próximos a la dosis óptima.

Además, en algunos pacientes el dato referente a la dosificación no estaba disponible en la base de datos, lo que ha podido contribuir a dicha infraestimación.

## **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio se aprecia una clara mejoría en la calidad del tratamiento de los pacientes tras ser atendidos por los facultativos adscritos a la consulta monográfica de IC.

Las principales diferencias aparecen en los fármacos recomendados para la IC como son los diuréticos, BB, IECA, ARA II Y ARM, apreciándose un aumento en la proporción de pacientes que los reciben.

También se produjo una disminución en la toma de fármacos no apoyados por la evidencia y que no han demostrado beneficios para la IC como son los antagonistas del calcio.

No se apreciaron diferencias en relación a la proporción de pacientes que se encontraba en el rango entre la dosis objetivo y el 50% de la misma.

## ANEXO 1

Fármacos utilizados en los tres momentos del estudio, y número y proporción de pacientes que los tomaban.

FÁRMACO	Al ingreso		Al alta		Al año	
BB	N=72	Porcentaje	N=126	Porcentaje	N=87	Porcentaje
Carvedilol	14	19,40%	25	19,80%	19	21,80%
Bisoprolol	45	62,50%	88	69,80%	61	70,10%
Nebivolol	7	9,70%	8	6,30%	7	8%
Atenolol	5	6,90%	4	3,20%	0	0%
Propanolol	1	1,40%	0	0%	0	0%
Otros	0	0%	1	0,80%	0	0%
IECA	N=67	Porcentaje	N=118	Porcentaje	N=56	Porcentaje
Enalapril	44	65,70%	102	86,40%	50	89,30%
Captopril	1	1,50%	0	0%	0	0%
Perindopril	6	9%	2	1,70%	0	0%
Ramipril	8	11,90%	0	0%	0	0%
Quinapril	2	3%	1	0,80%	1	1,80%
Lisinopril	5	7,50%	4	3%	1	1,80%
Fosinopril	1	1,50%	0	0%	0	0%
Otros	0	0%	9	7,60%	4	7,10%
ARA II	N=70	Porcentaje	N=79	Porcentaje	N=51	Porcentaje
Telmisartán	11	15,70%	6	7,60%	6	11,80%
Candesartán	18	25,70%	32	40,50%	26	51%
Valsartán	22	31,40%	15	19%	7	13,70%
Irbesartán	7	10%	6	7,60%	4	7,80%
Losartán	6	8,60%	14	17,72%	5	9,80%
Eprosartán	3	4,30%	0	0%	0	0%
Olmesartán	3	4,30%	5	2%	3	5,90%
Otros	0%	0%	1	1,30%	0	0%

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:803-96.
- <sup>2</sup> Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:e147-e239.
- <sup>3</sup> Krum H, Teerlink JR. Medical Therapy for chronic heart failure. *Lancet* 2011; 378:713-21
- <sup>4</sup> Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32:670–79.
- <sup>5</sup> Colucci WS. Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Fecha de consulta: Febrero 2016.
- <sup>6</sup> Felker JM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2011; 364:797-805
- <sup>7</sup> Colucci WS, Sterns RH. Use of diuretics in patients with heart failure. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Fecha de consulta: Febrero 2016.
- <sup>8</sup> The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353:9 – 13.
- <sup>9</sup> Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF): MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-1302.
- <sup>10</sup> Krum H, Roecker EB, Mohacsi P , et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: Results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2009; 289:712-18.
- <sup>11</sup> Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, , et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-25
- <sup>12</sup> Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f55
- <sup>13</sup> De Groote P, Fertin M, Pentiah AD et al. Long-Term Functional and Clinical Follow-Up of Patients With Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction After  $\beta$ -Blocker Therapy. *Circ Heart Fail*. 2014; 7:434-439;
- <sup>14</sup> Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94:2807–16.
- <sup>15</sup> Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:491-8.

- <sup>16</sup> McMurray JJV. CONCENSUS to ENPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:929-36
- <sup>17</sup> Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312–18.
- <sup>18</sup> Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112:2426-35.
- <sup>19</sup> Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, 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
- <sup>20</sup> Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414 -21.
- <sup>21</sup> Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2008; 14:181–88
- <sup>22</sup> Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
- <sup>23</sup> Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–75.
- <sup>24</sup> Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
- <sup>25</sup> Krum H, Massie B, Abraham WT et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:107-14.
- <sup>26</sup> Gheorghide M, Albaghdadi M, Zannad F, et al. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011; 13:100-106
- <sup>27</sup> McMurray JJV, Krum H, Abraham WT et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 374:1521-32.
- <sup>28</sup> Colucci WS, Li GYH. Antithrombotic therapy in patients with heart failure. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Fecha de consulta: Febrero 2016
- <sup>29</sup> Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357:2248–61.
- <sup>30</sup> Colucci WS. Drugs that should be avoided or used with caution in patients with heart failure. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Fecha de consulta: Febrero 2016.



- <sup>31</sup> Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7:935-68.
- <sup>32</sup> Komajda M. Current Challenges in the Management of Heart Failure. *Circulation Journal* 2015; 79: 948-53
- <sup>33</sup> Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur J Heart Fail* 2006; 27:2338-45.
- <sup>34</sup> Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456-67.
- <sup>35</sup> Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al; for the TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-92.
- <sup>36</sup> Patel K, Fonarow GC, Kitzman DW et al. Aldosterone Antagonist and Outcomes in Real-World Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 1: 40-47
- <sup>37</sup> Borlaug AB, Colucci WS. Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Fecha de consulta: Febrero 2016.
- <sup>38</sup> Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:184-192.
- <sup>39</sup> Dobre D, van Veldhuisen D.J., DeJongste M.J.L et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:280-86 .
- <sup>40</sup> Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005; 112:357-63.
- <sup>41</sup> Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:845-54.
- <sup>42</sup> Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137-46.
- <sup>43</sup> Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: the one-year follow-up results of IN-HF outcome registry. *Circ Heart Fail* 2013; 6:473-481.
- <sup>44</sup> Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. On behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15:808-817.
- <sup>45</sup> Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119:515-23
- <sup>46</sup> Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12.440 patients of ESC Heart Failure Long-Term registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:1173-84.
- <sup>47</sup> Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al.  $\beta$ -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71:8-14.

<sup>48</sup> Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ 2006; 174:1737-42.