



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Patrones de uso y adecuación de las indicaciones de los ARNI e iSGLT2 en la insuficiencia cardiaca.

Patterns of use and adequacy of ARNI and iSGLT2 in chronic heart failure.

Autor/es

Mario José Recio Ibarz

Director/es

Vanesa Garcés Horna

Claudia Josa Laorden

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

Zaragoza, 26 de junio de 2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES	33
IDEAS DE FUTURO	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXO	38

ÍNDICE DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

- ACE: *Angiotensin Converting Enzyme*
- ANOVA: Análisis de la Varianza
- ARA-II: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina-II
- ARMs: Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides
- ARNI: Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor
- AV: Auriculo-Ventricular
- BBs: Beta-Bloqueantes
- CI: Cardiopatía Isquémica
- CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology-collaboration*
- CMIC: Consulta Monográfica de Insuficiencia Cardíaca
- COVID-19: *Corona-Virus Disease 2019*
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- eGFR: *estimated-Glomerular Filtration Rate*
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ESC: *European Society of Cardiology*
- ESC-HF-LT Registry: *European Society of Cardiology-Heart Failure-Long Term Registry*
- FA: Fibrilación Auricular
- FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
- FRCV: Factores de Riesgo Cardio Vascular
- HbA1c: Hemoglobina A1c
- HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
- HR: *Hazard Ratio*
- HTA: Hiper-Tensión Arterial
- IC_{95%}: Intervalo de Confianza del 95%
- IC: Insuficiencia Cardíaca
- IC-FEmr: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección moderadamente reducida
- IC-FEpr: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada
- IC-FEr: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida
- IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina
- IRC: Insuficiencia Renal Crónica
- iSGLT2: inhibidor del cotransportador Sodio-Glucosa tipo 2
- KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
- MS: Muerte Súbita
- NT-ProBNP: *N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide*
- NYHA: *New York Heart Association*
- NNT: Número Necesario a Tratar
- PNs: Péptidos Natriuréticos
- RRR: Reducción del Riesgo Relativo
- SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- TAS/TAD: Tensión Arterial Sistólica/Diastólica

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad cuya prevalencia va en aumento. Los tratamientos incorporados recientemente a las guías clínicas, como son los fármacos Inhibidores de la Neprilisina-Receptores de Angiotensina (ARNIs) y los inhibidores de cotransportador Sodio-Glucosa-2 (iSGLT2), suponen un cambio en el paradigma de tratamiento y pronóstico de esta entidad, especialmente en determinados subgrupos de pacientes.

Dada su reciente introducción, no es infrecuente encontrar en las consultas de IC enfermos potencialmente tratables y que, por la razón que sea, no reciben estos fármacos. Así, este estudio pretende analizar la adecuación terapéutica de las últimas guías de insuficiencia cardiaca en pacientes ambulatorios controlados en una consulta monográfica de IC.

MATERIAL Y MÉTODOS: se estudiaron retrospectivamente 110 pacientes con IC crónica en seguimiento en la consulta monográfica de IC perteneciente al Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se analizaron datos demográficos y epidemiológicos, antecedentes médicos y características clínico-analíticas, así como los tratamientos frente a la IC (en especial ARNIs e iSGLT2) y sus cambios en el pronóstico de cada paciente. Además, y debido a la reciente introducción de estos fármacos en las guías clínicas, se registraron las posibles modificaciones en los tratamientos durante el tiempo de seguimiento. Por último, se llevó a cabo un estudio de supervivencia, tanto en el global de la muestra, como en los diferentes grupos terapéuticos.

RESULTADOS: atendiendo a las guías de la ESC, hasta un cuarto de los pacientes con indicación de tratamiento con ARNI no los estarían recibiendo al finalizar el seguimiento, así como dos tercios de los pacientes con indicación de iSGLT2. Aunque el porcentaje de la muestra en tratamiento con ambos fármacos simultáneamente se triplicó durante este seguimiento, la mitad de los pacientes con Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) reducida y dos tercios con FEVI moderadamente reducida serían todavía susceptibles de recibirlos.

Se demuestra además el efecto en la reducción de la mortalidad con el uso de ARNI e iSGLT2 tanto en el global de la muestra, como en los subgrupos con FEVI no preservada, así como en la reducción de riesgo de descompensación cardiaca en el subgrupo FEVI <50% para ARNIs y en el global de la muestra para iSGLT2.

CONCLUSIONES: aunque la adecuación de las guías clínicas a la práctica diaria es cada día mayor, a fecha de diciembre del año 2020 todavía eran muchos los pacientes que podrían beneficiarse de una optimización en su tratamiento para la Insuficiencia Cardiaca.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia cardiaca, sacubitril/valsartán, iSGLT2.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic Heart Failure (CHF) is a disease with an increasing prevalence. The treatments that have recently been incorporated into clinical guidelines, such as Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors (ARNIs) and Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), represent a paradigm shift in this entity's actual treatment and prognosis, especially in certain subgroups of patients.

Given their recent incorporation, it is common to find potentially treatable patients in CHF clinics who, for whatever reason, do not receive these treatments. Thus, this study aims to analyze the therapeutic adequation of last CHF guidelines in outpatients monitored in a monographic CHF clinic.

MATERIALS AND METHODS: we retrospectively studied 110 patients with CHF under follow-up in the monographic CHF clinic of the Internal Medicine Department in the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Demographic and epidemiological data, medical history and clinical-analytical characteristics were analyzed, as well as CHF treatments (especially ARNIs and SGLT2i) and their changes in the prognosis of each patient. In addition, and due to the recent incorporation of these treatments in clinical guidelines, possible modifications in the treatments during the follow-up period were recorded. Finally, a survival study was carried out, both in the overall sample and in the different therapeutic groups.

RESULTS: according to ESC guidelines, up to a quarter of patients with indication for ARNI would not be receiving them at the end of the follow-up, as well as two thirds of the patients with indication for SGLT2i. Although the percentage of the sample on treatment with both drugs simultaneously tripled during this follow-up, half of the patients with reduced Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF) and two-thirds with moderately reduced LVEF would still be amenable to both drugs.

The mortality reduction effect using ARNIs and iSGLT2 is also demonstrated both in the overall sample and in the subgroups with non-preserved LVEF, as well as in the reduction of risk of cardiac decompensation in the LVEF <50% subgroup for ARNIs and in the overall sample for SGLT2i.

CONCLUSION: although the adequation of clinical guidelines to daily use is increasing, as of December 2020 there were still many patients who could benefit from an update in their chronic heart failure treatment.

KEY WORDS: chronic heart failure, sacubitril/valsartán, SGLT2i.

INTRODUCCIÓN

Definición y prevalencia de la insuficiencia cardiaca:

La Insuficiencia Cardiaca (IC) constituye un síndrome clínico que agrupa tanto síntomas cardinales (disnea, edemas periféricos y fatiga) como signos acompañantes (p.e. crepitantes pulmonares a la auscultación e ingurgitación venosa yugular). Ya sea por alteraciones estructurales y/o funcionales, la fisiopatología básica se basa en la elevación de presiones intracavitarias cardiacas y/o en un aporte sanguíneo inadecuadamente bajo para las necesidades del resto de tejidos del organismo, ya sea durante la actividad o el reposo. ⁽¹⁾

La prevalencia de la IC ha aumentado drásticamente durante los últimos 10-20 años, ya sea por la mayor capacidad diagnóstica o por las mejoras en su tratamiento, con la disminución en la mortalidad asociada que ello propicia. Actualmente se postulan cifras de aproximadamente el 6,8% en la población española con más de 45 años, siendo similar en hombres y mujeres y aumentando con la edad, llegando incluso a duplicarse por década. En el caso de los mayores de 75 años, se presume una prevalencia del 15-20%, constituyendo así un problema de salud pública de primer orden. ⁽²⁾ Algunos estudios de cohortes prospectivos basados en datos de población europea como el Estudio *Rotterdam*, describen un riesgo vital a los 55 años de sufrir IC de un 33% en hombres, y un 29% en mujeres. ⁽³⁾

Se prevé una cada vez más probable “epidemia” de nuevos casos de IC, a la par que ascienden la esperanza de vida, el tamaño poblacional y las comorbilidades de los pacientes, con la ESC proyectando un incremento de hasta el 50% en los próximos 25 años en su prevalencia. ⁽¹⁾

Clasificación de la insuficiencia cardiaca:

A lo largo de los años se han manejado diversas clasificaciones en torno al concepto de IC, siendo, desde los años 80, la más utilizada la que divide a los enfermos según su función sistólica (Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, FEVI). Debido a su forma de obtención (generalmente mediante ecocardiografía), así como a que se trate de una variable dinámica, continua y de distribución normal, existe una gran variabilidad en el diagnóstico y manejo terapéutico de estos pacientes. Así, y por consenso internacional, la IC se clasifica como:

- **FEVI reducida, IC-FEr** (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*), definida por la existencia de síntomas y signos de IC y una FE $\leq 40\%$.
- **FEVI moderadamente reducida, IC-FEmr** (*Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction*), definida por la existencia de síntomas y/o signos de IC y FE [41-49%].
- **FEVI preservada, IC-FEpr** (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*), definida por la existencia de síntomas y/o signos de IC, evidencia de anomalías estructurales y/o funcionales cardiacas y/o valores de Péptidos Natriuréticos (PNs) elevados en plasma, así como una FE $\geq 50\%$. ⁽¹⁾

De esta forma, la tendencia actual es a abandonar la antigua división entre IC sistólica y diastólica, además de por el porcentaje no desdeñable de pacientes que podían solaparse entre ambas entidades, debido a las grandes diferencias demográficas, etiopatogénicas, pronósticas y terapéuticas que conlleva dicha discrepancia en el diagnóstico. ⁽⁴⁾

Además, y debido a la constatación en estudios retrospectivos de ensayos clínicos realizados con fármacos frente a la IC (p.e. *Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality in preserved EF*, o *CHARM-Preserved*) que incluyeron subgrupos de pacientes con FE no-reducida (>40%) y en los que determinó la existencia de cierta mejoría pronóstica tras el tratamiento en el subgrupo que comprendía FEVIs entre 40 y 49%, se comenzó a incluir el concepto IC-FEmr en las guías ESC del año 2016. ⁽⁵⁾

En cuanto a la frecuencia de cada uno de estos grupos, según la población estudiada, se calcula que alrededor de un 50% de los pacientes hospitalizados son IC-FEr, estando constituido el 50% restante por IC-FEpr e IC-FEmr ⁽¹⁾. Mientras tanto, de los pacientes controlados de forma ambulatoria (según *ESC-HF-LT Registry*, el estudio de cohortes prospectivo pan-europeo más extenso y actualizado hasta la fecha, realizado a partir de pacientes controlados de forma ambulatoria), el 60% son IC-FEr, el 24% IC-FEmr y el 16% IC-FEpr. ⁽⁶⁾

Causas de insuficiencia cardiaca:

La etiología de la IC se caracteriza por su gran diversidad: en países desarrollados y con características similares a los que conforman la Europa occidental, destacan la Cardiopatía Isquémica (CI) y la Hiper-Tensión Arterial (HTA) como principales protagonistas, seguidos por otras causas menos frecuentes, pero no por ello menos relevantes, como son las valvulopatías, arritmias cardiacas, enfermedades por depósito (p.e. amiloidosis cardiaca), miocarditis, tóxicos (p.e. etanol), etc. ⁽¹⁾

En concreto en el subgrupo IC-FEr, comparado con IC-FEpr, predominan el género masculino (78% vs. 52%), una menor senectud (64 vs. 69 años) y, sobre todo, una mayor prevalencia de isquemia miocárdica (49% vs. 24%), menor de HTA (56% vs. 67%) y de FA (18% vs 32%). Así mismo, algunas del resto de variables que difieren según el subtipo de IC estudiado son el diámetro ventricular (mayor dilatación en IC-FEr), así como las alteraciones en la actividad eléctrica cardiaca (p.e. bloqueo de rama izquierda del haz de His) o, contrariamente a lo sucedido en enfermos IC-FEpr, una menor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda. ⁽⁶⁾

Por otro lado, y aunque se disponga de limitada información acerca del subtipo IC-FEmr, lo cierto es que algunos autores creen que puede constituir un estadio transicional intermedio entre IC-FEpr y IC-FEr, dado que comparten características epidemiológicas, etiológicas y clínicas similares. ⁽¹⁾ No existen tampoco diferencias entre la mortalidad en contraposición a los dos otros grupos, con un pronóstico similar al de la IC-FEpr, salvo en caso de existir cardiopatía isquémica, cuando la mortalidad se aproxima al subgrupo IC-FEr (probablemente por tratarse de pacientes IC-FEr con FEVI recuperada o en fases tempranas de evolución). ⁽⁷⁾

Pronóstico de la insuficiencia cardiaca:

El pronóstico de la IC ha sido continuamente sometido a debate. Los índices de mortalidad varían ampliamente según el autor consultado, siendo mucho mayores en estudios observacionales que en aquellos basados en ensayos clínicos. ⁽¹⁾ Los índices de mortalidad global a los 5 años tras el diagnóstico de IC oscilan entre el 50 y 67%, presentando en todo caso las mujeres mayores tasas de supervivencia que los hombres. ⁽⁸⁾ Son predictores de mortalidad en todos los grupos de IC la edad, la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y una clase funcional III/IV de la *New York Heart Association* (NYHA). ⁽⁶⁾

Esta clasificación de funcionalidad en enfermos con IC se divide según las limitaciones que genera la sintomatología de la enfermedad en las actividades de la vida diaria del paciente: ⁽¹⁾

- Clase I: sin limitación para ningún tipo de actividad, asintomáticos.
- Clase II: ligera limitación, con aparición de fatiga, disnea y/o palpitaciones ante las actividades físicas ordinarias (p.e. subir escaleras).
- Clase III: limitación más marcada, con aparición de síntomas ante una actividad física menor a la ordinaria (p.e. caminar en llano).
- Clase IV: limitación severa, con síntomas incluso en reposo.

El *ESC-HF-LT Registry* cifra en un 8,1% la mortalidad total en 1 año, con un 52,1% de esta atribuible a causas cardiovasculares. Además, de todas las hospitalizaciones en 1 año (28,2%), sólo el 44,1% eran atribuibles a descompensaciones de la IC, traduciendo así la importante participación de las numerosas comorbilidades que pesan sobre estos pacientes. ⁽⁶⁾

Constituyen importantes Factores de Riesgo para la hospitalización por descompensación cardiaca: la Diabetes Mellitus (DM), con un riesgo 1,5 veces mayor que los controles; un Índice de Masa Corporal elevado; una Hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior a los valores normales, así como un Filtrado Glomerular estimado (eGFR) disminuido. ⁽¹⁾

A la hora de diferenciar los pronósticos de IC-FEr y IC-FEpr, existen estudios muy heterogéneos en los datos concernientes a la población estudiada (edad, género, comorbilidades y etiología de la IC), todos ellos factores de gran peso. Por ejemplo, algunos de estos trabajos se basan en los datos obtenidos de pacientes en seguimiento posterior al alta hospitalaria, mientras que otros revisan pacientes controlados de forma ambulatoria (como es el caso del *ESC-HF-LT Registry* y el *CHARM*). Estos en concreto concluyen que el riesgo de mortalidad a 1 año en pacientes FEVI >45% es significativamente menor a aquellos FEVI <40%, dejando así, en caso de encontrar FEVIs por encima de este valor, de constituir un predictor fiable del riesgo CV. ⁽⁹⁾

Al existir claras diferencias etiopatogénicas entre IC-FEr y IC-FEpr, la selección y obtención de la muestra de los enfermos a estudio es vital. Está bien descrito que la IC-FEpr afecta a población relativamente más anciana y/o con mayor número y frecuencia de comorbilidades (HTA, DM, FA...), aunque con menor probabilidad de estar afectados por Cardiopatía Isquémica (43 vs. 59%). Sin embargo, grandes e importantes metaanálisis como *MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure)*, cuidadosamente llevados a cabo con el fin de homogeneizar ambos grupos de pacientes (ajustando por todos los factores de confusión citados), determinan una proporción de aproximadamente 2:3 pacientes fallecidos IC-FEpr frente a IC-FEr.

Así, y aun no aumentando significativamente el riesgo relativo de mortalidad hasta alcanzar una FE <40%, las cifras absolutas de mortalidad continúan siendo elevadas en ambos grupos de pacientes: 121 muertes por 1000 personas-año en el subgrupo IC-FEpr y 141 muertes por 1000 personas-año en IC-FEr. ⁽¹⁰⁾

La implementación de medidas terapéuticas en los enfermos con IC-FEr tiene, por tanto, un impacto muy diferente a aquellos IC-FEpr, implicando en los primeros una mejoría pronóstica mucho mayor que en los segundos. Además, y como es previsible debido a su similitud etiopatogénica, la efectividad del tratamiento en pacientes IC-FEmr se aproxima más a aquellos con FEVI reducida. ⁽⁵⁾

Tratamiento de la IC en pacientes IC-FEr:

Las medidas terapéuticas de la insuficiencia cardiaca están orientadas a cumplir tres objetivos: reducir la mortalidad, disminuir el número de recurrencias y de hospitalizaciones por fallo cardiaco y mejorar la clínica y capacidad funcional, es decir, la calidad de vida del paciente. ⁽¹⁾

Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina-II (IECAs)

Los IECAs son un pilar fundamental en el esquema terapéutico de esta enfermedad desde hace más de 30 años, dado su efecto supresor del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), hiperactivado -en parte- debido a la hipoperfusión renal originada por la IC, y siendo el origen de las principales alteraciones fisiopatológicas de esta enfermedad (retención de sodio y agua, fibrogénesis, vasoconstricción amplificada por una simultánea hiperactivación simpática, etc.).

El primer ensayo clínico con IECAs tuvo lugar en el año 1987 (*CONSENSUS*) y fue realizado con pacientes severamente sintomáticos -NYHA IV- tratados con Enalapril o placebo y seguidos durante breves periodos de tiempo (máximo de 20 meses), debido a una interrupción precoz recomendada por el comité ético una vez los análisis intermedios arrojaron una Reducción Relativa de Riesgo (RRR) del 27% en la mortalidad global. ⁽¹¹⁾ Posteriormente, en el año 1991 y con seguimientos más prolongados (media de 40 meses) en un numeroso cupo de pacientes abarcando un rango más amplio de síntomas -NYHA II, III y IV-, el estudio *SOLVD* demostró una reducción drástica en todos y cada uno de los objetivos terapéuticos anteriormente citados, sin apreciar apenas diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos de pacientes (clase funcional NYHA, uso de otros vasodilatadores...). Se determinó un HR de mortalidad global frente a placebo para todos los subgrupos de 0,84 (IC_{95%} [0,74-0,95]), así una RRR de ingreso por fallo cardiaco del 26%. Aunque esta mejoría fue más pronunciada durante los tres primeros meses de tratamiento, los efectos se mantuvieron durante todo el seguimiento. ⁽¹²⁾

Cabe mencionar que resultados de este estudio encontraron ya entonces una mayor efectividad en aquellos pacientes con funciones sistólicas reducidas, en los cuales se apreció un HR del 0,88 (IC_{95%} [0,65-0,94]), más pronunciado que el del cómputo global. ⁽¹³⁾

Se especificó además la imposibilidad de extrapolar estos datos a pacientes asintomáticos, incluso con FEVIs reducidas, debido a la insuficiente activación del SRAA, con la consiguiente pérdida de la diana farmacológica que ello conlleva. Así, IECAs como Captopril, Enalapril, etc. están indicados en las guías clínicas para todos los pacientes sintomáticos con IC-FEr, salvo contraindicación (historia de angioedema, estenosis arterial renal bilateral, embarazo y reacción alérgica conocida) o mala tolerancia, a dosis máximas toleradas. ⁽¹⁾

Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina-II (ARA-II)

Se realizaron ensayos (*CHARM-Alternative trial*) tomando aquellos pacientes que no toleraron tratamiento con IECAs (9% del total), en vistas a demostrar la comparabilidad de efectividad para ambos grupos farmacológicos. Obtuvieron resultados equiparables a los de *SOLVD* y otros ensayos (con IECAs) a gran escala, en lo respectivo a mortalidad CV y hospitalización por IC. Aun a pesar de su mejor tolerabilidad (comparable incluso a placebo) no demostraron mejoría en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, por lo que actualmente se sitúan en segunda línea de tratamiento para aquellos pacientes que no toleraron IECAs y/o ARNIs. ⁽¹⁴⁾

Beta-bloqueantes (BBs)

A finales del siglo XX (1999) se comenzaron a publicar ensayos clínicos sobre la utilidad de este grupo farmacológico que, pautado en pacientes de ensayos clínicos realizados por otras patologías cardiovasculares, apuntaba a una posible mejoría hemodinámica y pronóstica en los subgrupos de pacientes con IC. Para demostrar esta hipótesis surgió *MERIT-HF trial*, en el que se investigó, por primera vez con la mortalidad como endpoint primario, la administración del fármaco Metoprolol frente a placebo en pacientes IC-FEr clínicamente estables, sintomáticos (NYHA II, III y IV) y en tratamiento con IECAs, determinando una RRR de mortalidad global frente a placebo del 38% (IC_{95%} [48-79%]).⁽¹⁵⁾

Otros BBs como el Bisoprolol fueron posteriormente también analizados en ensayos clínicos similares (p.e. *CIBIS-II*) en el que sólo se incluyeron pacientes con clase funcional NYHA III-IV y con FEVI<35% (frente al 40% del *MERIT-HF*), obteniendo un resultado un tanto más humilde en lo que a reducción de mortalidad global respecta (RRR 34%).⁽¹⁶⁾

Una de las diferencias más relevantes en lo que respecta al beneficio terapéutico que mostraron otorgar los BBs frente a los IECAs, es que no sólo redujeron el riesgo de muerte por causa CV casi a la mitad -en especial de aquellos pacientes con peor situación funcional-, sino que además consiguieron una RRR de muerte súbita (MS) de origen cardiaco hasta un 41% de forma homogénea en todos los subgrupos analizados.

La diferencia en los resultados de estos dos ensayos se explica comprendiendo que la MS es una modalidad de muerte que afecta mayoritariamente a pacientes con grados clínicamente menos severos de IC (NYHA II), constituyentes de la franja más numerosa de la clasificación y cuya probabilidad de morir por descompensación de su enfermedad de base es menor.

Aunque existen diversas formas de presentación de MS cardiaca, la más prevalente en este caso es la fibrilación ventricular, protegiendo los BBs contra esta entidad tanto en aquellos enfermos que han sufrido un infarto agudo de miocardio, como en otros grupos de pacientes no afectados de isquemia miocárdica (p.e. enfermos con cardiopatía hipertensiva).⁽¹⁵⁾

Por esta y por otras razones, es aceptado que los mecanismos por los que los BBs previenen la aparición de arritmias malignas son muy variados. Entre otros, se describen efectos relacionados con el remodelado ventricular, la regulación de la hiperactividad autónoma, el ajuste del balance energético miocárdico, diversos mecanismos electrofisiológicos, etc.

Otros estudios confirmaron la reducción adicional en tiempo y número de hospitalizaciones por IC o por cualquier causa de hasta el 19%, además de mejorar la clase funcional, teniendo así los BBs una relevancia en el algoritmo terapéutico de la IC similar a la de los ACE.⁽¹⁷⁾

Así, las guías clínicas recomiendan iniciar en todos los pacientes sintomáticos IC-FEr y a la mayor brevedad posible tras el diagnóstico el tratamiento con estos dos grupos farmacológicos, con la salvedad de que los BBs deben incluirse una vez el paciente ha sido clínicamente estabilizado y ser introducidos gradualmente hasta la dosis máxima tolerada.

Las contraindicaciones para este grupo de medicamentos incluyen la enfermedad arterial periférica severa, bloqueo Auriculo-Ventricular (AV) de 2º grado o superior (sin marcapasos permanente), reacción alérgica y asma (de forma relativa, supervisado por un especialista).

Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol y Nebivolol son los BBs recomendados.⁽¹⁾

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARMs)

Adicionalmente, en el año 1999 se publicaron los primeros estudios en pacientes IC-FEr que recomendaban la adición de ARMs al tratamiento con IECAs (*Randomized Aldactone Evaluation Study, RALES*), mejorando el pronóstico sin por ello desencadenar graves episodios de hiperkalemia (definida por concentraciones séricas de Potasio (K^+) iguales o superiores a 6mmol/L). Así, se objetivó una RRR de muerte global del 30% (IC_{95%} [18-40%]), tanto por fallo cardíaco congestivo, como por muerte súbita de origen cardíaco, además de una disminución del 35% en la frecuencia de hospitalización por IC y una mejoría sintomática clínicamente relevante en aquellos tratados de forma concomitante con ambos fármacos frente a placebo, sin por ello causar mayores tasas de efectos adversos. ⁽¹⁸⁾

La hipótesis en la que se basó este estudio fue el hecho ya conocido de que el efecto de los IECAs/ARA-II tenía lugar únicamente de forma transitoria y parcial, especialmente con la presencia de HTA. Existen, por tanto, factores adicionales a la angiotensina-II que, tras un tiempo en tratamiento supresor de esta hormona, favorecieran de forma independiente su producción, como son p.e. la elevación en la concentración de K^+ sérico o la depleción de Na^+ . Una supresión adyuvante del SRAA podría así evitar este fenómeno de “escape” y revertir la fisiopatología de esta entidad nosológica de forma más duradera y contundente. ⁽¹⁹⁾

La aldosterona no sólo interviene en la génesis de la IC debido a su capacidad retentiva de Na^+ y depletiva de K^+ , sino que su persistencia en niveles elevados de forma mantenida induce, entre otros, daño vascular directo, disfunción barorreceptora, reducción en la captación (y degradación) de noradrenalina por parte de los miocardiocitos y, sobre todo, fenómenos de fibrosis miocárdica. Por todos estos mecanismos, el bloqueo de la acción de esta hormona en sus receptores provoca una disminución en la predisposición de estos pacientes a sufrir alteraciones en sus sistemas de conducción cardíaco, reduciendo así la tasa de arritmias (y con ello, de MS de origen cardíaco). ⁽²⁰⁾

Cabe reseñar que, aunque los subgrupos del ensayo no eran exactamente equiparables en número, estos resultados fueron tangibles de forma homogénea tanto en los grupos de pacientes en tratamiento con BBs, como en aquellos subgrupos sin tratamiento con BBs, demostrando así un efecto beneficioso de los ARMs, adicional al de susodichos fármacos. ⁽¹⁸⁾

Las guías clínicas indican un inicio de terapia con Espironolactona en todos los pacientes sintomáticos con IC-FEr, con especial atención en aquellos con una concentración de K^+ sérico $>5,0$ mmol/L, disfunción renal severa (creatinina $>2,5$ mg/dl o eGFR <30 mL/min/1,73m²) o con posibles interacciones farmacológicas, iniciando en cualquier caso la terapia a dosis bajas (25mg/d) y alcanzando, si fuera posible en el plazo de 1-2 meses, dosis óptimas de 50 mg/d. En caso de mala tolerancia en forma de impotencia o ginecomastia dolorosa, debería considerarse el cambio por Eplerenona, con mayor especificidad de acción. ⁽¹⁾

Una indicación adicional y recientemente añadida para la Eplerenona es su uso postinfarto agudo de miocardio, en pacientes previamente estabilizados y con una IC debida a disfunción sistólica izquierda con FEVI $<40\%$. En estos pacientes, el *EPHESUS trial* y otros ensayos demostraron que, por medio de mecanismos reguladores de la fibrogénesis e inflamación, la Eplerenona es capaz de disminuir la mortalidad global y CV, el número de hospitalizaciones y mejorar la sintomatología en este grupo de pacientes. ⁽²¹⁾

Sacubitril-Valsartán (ARNI)

En el año 2014, el ensayo cruzado doble-ciego **PARADIGM-HF** demostró que la combinación de un fármaco inhibidor de la neprilisina (peptidasa encargada, entre otras acciones, de la degradación de algunos péptidos natriuréticos como el BNP y pro-BNP) con un ARA-II (Sacubitril/Valsartán) era superior frente a Enalapril en todos los parámetros analizados, para pacientes con una FEVI $\leq 40\%$ (modificada a $\leq 35\%$ durante el estudio), sin IRC severa (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m²) y con concentraciones de BNP y/o pro-BNP elevadas. ⁽²²⁾

Debido a su mecanismo de acción sobre dicha diana molecular, los efectos beneficiosos de *LCZ696* (conocido como sacubitril) son mayores en pacientes con concentraciones elevadas de PNs en plasma. Estos PNs son originados en miocardiocitos sometidos al aumento de tensión en la pared auricular, secundario a la sobrecarga de volumen intravascular sucedida en la IC. Así, la administración conjunta de estos dos principios activos, entre otros efectos, propicia: disminución de la precarga cardiaca mediante una extravasación de líquido intravascular y de la poscarga mediante la reducción de resistencias vasculares periféricas; inhibición sinérgica del SRAA; favorecimiento de la natriuresis y del filtrado glomerular en general; regulación del hiperactivado sistema nervioso autónomo e incluso prevención del remodelado cardiaco. ⁽²³⁾

Al contrario que fármacos con acciones similares anteriormente investigados como ompatrilat, sacubitril demostró no interferir en la acción de la ECA o la aminopeptidasa P (enzimas con un espectro de acción más amplio), haciéndolo diferente y único frente a sus predecesores, sobre todo, en lo que a aparición de eventos potencialmente graves -como el angioedema- respecta.

Así, fueron excluidos del ensayo los pacientes que presentaron hipotensión arterial sintomática y/o TA sistólica ≤ 95 mmHg; eGFR ≤ 30 ml/min/1,73m² o descenso del 35% en ésta; K⁺ sérico $\geq 5,2$ mmol/L; historia conocida de angioedema y/o aparición de algún otro efecto indeseado grave con IECAs o ARA-2 (es decir, capaces de tolerar ambos tratamientos durante las primeras fases del estudio). Así mismo, sólo se reclutaron pacientes en tratamiento previo con IECA/ARA-2 y BBs sometiéndolos, en todo caso, a un periodo de “run-in” con enalapril de dos semanas (previo a la aleatorización) con el objetivo de homogeneizar los tratamientos.

Tras una mediana de seguimiento de hasta 27 meses, se decidió la interrupción temprana del ensayo, en vistas a los resultados arrojados por los análisis intermedios realizados hasta la fecha. Se determinó una RRR de mortalidad por causa CV frente a Enalapril del 20%, con un Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT) de 21, así como una RRR de hospitalización por IC del 21%, con un NNT de 32. Además, el HR de mortalidad por cualquier causa frente a Enalapril fue de un 0,84 (IC_{95%} [0,76-0,93]), con una reducción estadística y clínicamente significativa de síntomas asociados a IC.

Comparativamente, un 1,7% menos de pacientes abandonaron el tratamiento con ARNI debido a eventos adversos severos, con una aparición significativamente menor de episodios de angioedema e hiperkalemia. Debido a la mayor capacidad vasodilatadora de esta combinación de fármacos, se apreciaron en el grupo receptor de sacubitril mayores tasas de episodios de hipotensiones sintomáticas, no por ello subsidiarias de interrumpir el tratamiento, así como una presión arterial media inferior en 3,2mmHg. Ello se traduciría en una posible reducción en la necesidad de diuréticos del asa sobre el propio tratamiento de base de estos pacientes.

Estos efectos se registraron en cada uno de los subgrupos analizados, así como en pacientes ya beneficiados por los efectos de tratamientos concomitantes con BBs e IECAs/ARA-II. Se traduce así la magnitud de las mejoras pronósticas por tratamiento con ARNIs en comparación con Enalapril, propiciando una disminución en la mortalidad CV por lo menos tan destacada o superior a la existente entre el tratamiento con IECAs vs. placebo. ⁽²²⁾

Otro punto importante a tratar con estos fármacos es cuándo iniciar el tratamiento. Las guías de la ESC no se decantan entre la opción de introducirlo de forma ambulatoria en pacientes IC-FEr sintomática aún con tratamiento óptimo (IECA/ARA-2, BB y ARB a dosis máximas toleradas), sustituyendo los IECAs/ARA-2 por él; o bien la opción de hacerlo durante el propio ingreso en pacientes euvolémicos ya estabilizados (es decir, sin diuréticos intravenosos durante 24h y PAS \geq 110mmH durante las 6 horas previas), incluso sin haber sido subsidiarios de tratamiento previo con ningún inhibidor del SRAA (pacientes ACE-I naïve o *de-novo*, clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B). Dejan, por tanto, esta decisión en manos del clínico.

En caso de querer introducir un tratamiento con ARNI en un paciente anteriormente tratado con IECAs/ARA-2, proponen un tiempo de lavado de mínimo 36 horas, con el fin de disminuir el riesgo de angioedema que genera la interacción de ambos grupos farmacológicos. ⁽¹⁾

Ensayos clínicos como el **TRANSITION** son los que proponen la opción de introducir tempranamente la terapia con ARNIs, con las siguientes razones: hasta el 40% de pacientes dados de alta reingresan en los primeros 12 meses, los primeros 2-3 meses constituyen el periodo de mayor vulnerabilidad, hasta el 25% de los reingresos tienen lugar durante los primeros 30 días, y hasta el 10% de los pacientes fallecen durante esta ventana temporal.

Dado que la reducción de riesgo de hospitalización (y de mortalidad CV) de hasta el 20% observada en el PARADIGM-HF se podía comenzar a apreciar ya tan tempranamente como 30 días desde la aleatorización, se determinó que hasta el 70% de los estadounidenses dados de alta tras ingresar por descompensación de IC eran candidatos a iniciar este tratamiento durante la estancia hospitalaria, experimentando beneficios poco después de la introducción.

Aun considerando que la población a estudio en este ensayo clínico era relativamente más anciana y comórbida que en PARADIGM-HF, la dosis de inicio en los que iniciaron tratamiento antes del alta era menor a la de los ambulatorios, el 25% de ellos era ACE-I naïve y no existía un periodo de run-in previo al inicio de la terapia como en PARADIGM-HF (siendo así un escenario más similar a las condiciones no-ideales de la práctica clínica real), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que inició pre-alta y el que lo hizo de forma ambulatoria en lo referente a alcanzar las dosis recomendadas a las 10 semanas ni de permanecer en tratamiento con cualquier dosis durante mínimo 2 semanas.

Tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas a la hora de comparar pacientes ACE-I naïve vs. no-naïve que alcanzaron las dosis recomendadas tras la titulación ascendente durante 10 semanas, determinando así la posibilidad de introducir ARNIs sin necesidad de intentar el tratamiento con IECAs/ARA-2 con anterioridad, así como de hacerlo directamente antes de dar de alta al paciente ingresado por un primer episodio de descompensación cardíaca con controles posteriores próximos y ya en ámbito ambulatorio. ⁽²⁴⁾

Inhibidores del cotransportador Sodio-Glucosa 2 (iSGLT2)

El ensayo **DAPA-HF trial** (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*) fue el primero en investigar los efectos a largo plazo de una terapia con el fármaco iSGLT-2 dapaglifozina en relación a placebo, en lo respectivo al efecto sobre mortalidad y morbilidad en pacientes ambulatorios IC-FEr (FEVI $\leq 40\%$) sintomáticos (NYHA ≥ 2) aún con tratamiento médico óptimo de base. Requisitos imprescindibles para la inclusión fueron, además, un eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m², una TAS ≥ 95 mmHg y presentar niveles plasmáticos elevados de pro-BNP.

La hipótesis en la que se basó este ensayo fue la notificación, en estudios realizados en pacientes con diabéticos tipo 2 en tratamiento crónico con iSGLT2, de una disminución en el riesgo de hospitalización por descompensación de IC en etapas precoces del tratamiento en todos los pacientes, incluso en aquellos no diagnosticados de IC al inicio de la terapia.

En otros términos, se intuía un posible efecto de prevención primaria de la IC (incluso en pacientes sin DM2), algo fuera de lo esperable por los mecanismos de acción en aquel momento postulados para este grupo farmacológico (disminución aislada de la glucemia y del volumen vascular). Se añadieron, de esta forma, a la lista de efectos beneficiosos de los iSGLT2 cambios sucedidos en el metabolismo miocárdico, transporte iónico, procesos de fibrosis, regulación en la generación de adipocinas y de la función vascular.

La RRR del endpoint combinado primario (hospitalizaciones por IC o ingresos en Urgencias para terapia con diuréticos intravenosos por descompensación cardíaca) frente a placebo fue del 26% y la RRR de muertes por causa CV del 17%, con un NNT para prevenir un evento primario combinado de 21. El HR de muerte por cualquier causa fue 0,83 (IC_{95%} [0,71-0,97]).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para estos resultados entre el subgrupo con DM2 y el control (ni en pacientes abarcando todo el espectro de valores de HbA1c) ni, por lo general, en el resto de subgrupos estudiados. Tampoco se consiguió reflejar correctamente la relación entre iSGLT2 y ARNI, dado que no era el objetivo principal del estudio y pocos pacientes los estaban tomando simultáneamente. No obstante, estos efectos fueron analizados en estudios post hoc, concluyendo existir efectos similares en ambos grupos.

Los efectos adversos secundarios observados no se diferenciaron significativamente con los sucedidos en los grupos control, algunos de ellos (hipoglucemias severas y cetoacidosis diabética) sucediendo únicamente en los enfermos con DM2. Se constató el efecto protector renal, con una RRR de efectos adversos renales del 40%, en relación a placebo. ⁽²⁵⁾

Ensayos clínicos posteriores con otros fármacos del grupo de los iSGLT2 demostraron también beneficios en el tratamiento de la IC (postulando así un efecto de grupo), como es el caso del fármaco Empaglifozina en el ensayo **EMPEROR-Reduced**. Este evaluó la consistencia de los efectos observados con Dapaglifozina en una muestra con criterios de inclusión similares (salvo por incluir pacientes eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m²) y sin influir igualmente la presencia o ausencia de DM2 en la mejoría pronóstica. ⁽²⁶⁾

Gracias a metaanálisis de ambos estudios, se determinó que los pacientes IC-FEr en tratamiento con iSGLT2 experimentan un HR de mortalidad global de 0,87 (IC95 [0,76-0,98]), una RRR de mortalidad CV del 14% y una RRR combinado de muerte CV e ingreso por causa CV del 25%. Estos resultados fueron consistentes para todos los subgrupos estudiados (sexo, edad, DM2, tratamiento con ARNIs y función renal basal). Adicionalmente, quedó reflejado también el ya conocido efecto nefroprotector. ⁽²⁷⁾

De esa forma, las guías de la ESC recomiendan el inicio de iSGLT2 en todo paciente IC-FEr, independientemente de la existencia o no de DM2. Estos fármacos están contraindicados en pacientes con un eGFR <20mL/min/1,73m², con hipotensión arterial (TAS <95 mmHg) o embarazadas. Su uso debería de ir acompañado de una disminución del requerimiento de otros diuréticos (p.e. furosemida), presentando en caso de polimedicación riesgo aumentado de deshidratación, hipotensión arterial, cetoacidosis, etc.

Además, favorecen la aparición de infecciones de tracto urinario, recomendándose retirar el fármaco en caso de ser causa de infecciones urinarias graves o de repetición. ⁽¹⁾

Tratamiento de la IC en pacientes IC-FEpr:

Numerosos ensayos clínicos a gran escala en pacientes con IC y FEVI preservada no fueron capaces de demostrar de forma inequívoca los beneficios terapéuticos del tratamiento en el pronóstico. El ensayo *CHARM-preserved* apuntó la posibilidad de existir modestos efectos tras tratamiento con Candesartán vs. placebo en la disminución del riesgo de hospitalización por descompensación cardiaca (una RRR de aproximadamente 10-15%), con una significancia estadística límite. ⁽⁵⁾ En el caso de la espirolactona (ensayo *TOPCAT*), se hipotetizó también una RRR de hospitalización por descompensación cardiaca (que no global) del 17%. ⁽²⁸⁾

Específicamente en el caso de los ARNI, el estudio **PARAGON-HF** demostró la no-significancia estadística en la mejoría pronóstica del tratamiento con este fármaco frente a otros pacientes tratados con valsartán, teniendo todos ellos FEVI ≥45% y obteniendo un HR combinado de hospitalización por descompensación cardiaca y muerte por causa CV de 0,87 (IC_{95%} [0,74-1,01], p=0,06). No constituye así, para la ESC, evidencia suficiente para indicarlos en IC-FEpr. ⁽²⁹⁾

Por el contrario, ensayos clínicos como el **EMPEROR-Preserved** demostraron, frente a placebo y en pacientes con FEVI >40%, el efecto reductor del riesgo de hospitalización por descompensación cardiaca y un aumento del tiempo hasta la primera hospitalización de hasta el 29%, sin disminuir de forma estadísticamente significativa el riesgo de mortalidad por causa CV. Pese a la homogeneidad de los resultados en todos los subgrupos estudiados (incluyendo diabéticos y no diabéticos), y sumando a ello el efecto nefroprotector ya conocido de los iSGLT2, las guías de la ESC no se decantan todavía por indicarlos o no a todo paciente IC-FEpr.

Estudios centrados en IC-FEpr como este demuestran, por lo general en análisis *post hoc*, el efecto preferencial de las terapias ensayadas en el subgrupo con FEVIs del 40 al 49% (es decir, IC-FEmr), pacientes con características clínicas más similares a aquellos con FEVI reducida. ⁽³⁰⁾

En conclusión: IECAs o ARNIs, BBs, ARMs e iSGLT2 son, para las guías de la ESC, la piedra angular de tratamiento en IC-FEr, recomendando añadir los tres primeros grupos en IC-FEmr, y sin existir clara evidencia de que estos mejoren la morbilidad o mortalidad en pacientes IC-FEpr.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Valorar la implementación de los tratamientos para la IC de las guías clínicas de la ESC en pacientes ambulatorios de la Consulta Monográfica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Objetivos secundarios:

- Explorar las características epidemiológicas de los enfermos en tratamiento por IC en este ambiente ambulatorio.
- Comparar las diferencias clínicas de los pacientes con IC en tratamiento con los nuevos fármacos ARNIs y/o iSGLT2.
- Analizar las consecuencias en la mortalidad global, mortalidad CV y reingreso por IC de la adecuación práctica diaria de las guías de IC de la ESC.
- Describir aquellos factores que puedan influir en la decisión de no-tratamiento con ARNIs y/o iSGLT2 por parte del clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes:

El estudio incluye pacientes en seguimiento por la Consulta Monográfica de IC (CMIC) del Hospital Clínico Lozano Blesa desde enero de 2020 hasta diciembre del mismo año. Tras una revisión preliminar del listado de pacientes, se excluyeron aquellos pocos sin IC, valorados en la consulta para descartar la enfermedad y seleccionando así un total de 110 pacientes. Esta cifra recoge tanto aquellos con IC diagnosticada *de novo* (valorados generalmente en consulta de forma temprana tras la estabilización y el alta hospitalaria de su episodio debut de IC), como pacientes en seguimiento de una enfermedad ya conocida, abarcando el abanico completo de clasificación de la ESC según la FEVI (IC-FEr, IC-FEmr e IC-FEpr).

El criterio de inclusión principal en el estudio fue la existencia de IC en seguimiento ambulatorio por la CMIC en el momento de inclusión.

La recogida de datos fue realizada de manera retrospectiva, usando para ello una base de datos pseudoanonimizados con el número de historia clínica de los pacientes.

Variables al momento de inclusión:

Se registraron las variables que siguen: datos epidemiológicos (sexo y edad); comorbilidades (HTA, dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad isquémica coronaria, fibrilación auricular, EPOC, insuficiencia renal crónica y demencia); información clínica sobre la enfermedad (etiología de la IC, tensión arterial y clasificación funcional NYHA); biomarcadores sanguíneos (NT-ProBNP); datos analíticos (glucemia, urea, creatinina basal, iones, proteínas totales, albúmina, hemoglobina y hemoglobina glicosidada); datos obtenidos mediante ecocardiografía (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), así como tratamientos recibidos durante el seguimiento (diuréticos del asa, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas de los receptores de la aldosterona, inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina, inhibidores de cotransportador sodio-glucosa tipo 2, otros antidiabéticos orales como agonistas del péptido similar al glucagón 1 o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y anticoagulantes orales) y los posibles efectos secundarios registrados.

Variables durante el seguimiento:

Con el fin de analizar las diferencias pronósticas de estos pacientes, se registraron las variables: número de visitas a la consulta, mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causa cardiovascular, descompensaciones de IC subsidiarias de tratamiento en urgencias hospitalarias y reingresos hospitalarios propiciados por la enfermedad, todo ello durante un seguimiento medio de 20 meses.

Además, y dado que las guías de IC incluyeron los ARNis e iSGLT2 como tratamientos hace relativamente poco tiempo, se recogieron datos de su prescripción para cada paciente tanto al comienzo del estudio, como al final del seguimiento (o al momento del evento primario).

Análisis estadístico:

Para la caracterización basal de la muestra se recogieron los datos descriptivos más relevantes, agrupándose en análisis secundarios posteriores según la variable factor FEVI.

Para el contraste de hipótesis se emplearon los test: Chi cuadrado (χ^2) si se trataba de variables cualitativas, ANOVA de un factor si se trataba de variables cualitativas no dicotómicas y cuantitativas paramétricas y ANOVA de una vía de Kruskal-Wallis si se trataba de variables cualitativas no dicotómicas y cuantitativas no paramétricas. Previamente a realizar análisis *post hoc* por el método de Tukey, se sometieron las variables al test de homogeneidad de varianzas de Levene.

Para la descripción de los resultados, se utilizaron los estadísticos necesarios en cada caso: para variables cualitativas medidas de distribución de frecuencias (número absoluto y porcentaje) y para variables cuantitativas -según fueran paramétricas o no-, medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana y desviación estándar). Se utilizó la prueba de normalidad de *Kolmogórov-Smirnov* para las variables cuantitativas continuas edad, TAS, FEVI y NT-ProBNP, obteniendo todas ellas significación estadística ($p < 0,05$).

Los datos tiempo-hasta-evento fueron evaluados mediante el uso de curvas de supervivencia Kaplan-Meier (análisis de la significancia por el test de rangos logarítmico *Log-rank test*) y modelos de riesgos proporcionales de Cox. Los pacientes fueron estratificados según su historia de descompensaciones cardíacas, ingresos por causa CV, mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causa CV, de acuerdo a los subgrupos según la FEVI, en dependencia de si mantenían tratamiento o no con los fármacos recomendados según las guías. Se utilizaron los modelos de Cox para calcular *Hazard Ratios*, intervalos de confianza al 95%, así como valores *p* bilaterales. Además, se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson (NT-ProBNP y FEVI, TAS y FEVI, NT-ProBNP y tiempo de supervivencia) y el de Spearman (capacidad funcional NYHA y tiempo de supervivencia) para estudiar la el grado de asociación entre ellas, según si fueran variables paramétricas o no-paramétricas.

Las variables se muestran con una estimación aproximada del 95% con sus respectivos intervalos de confianza. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el análisis se utilizó el programa estadístico "*IBM Statistical Package for the Social Sciences*" (SPSS), en su versión 26.

Consideraciones éticas:

Para la elaboración del estudio los datos clínicos y asistenciales fueron obtenidos de una base de datos gestionada por el Grupo de investigación GIIS43 (Grupo de Investigación en IC), para la cual los pacientes firmaron el consentimiento informado con anterioridad.

Los datos fueron revisados cumpliendo estrictamente los principios de confidencialidad asistencial y bajo la supervisión de las tutoras académicas, siendo estos en todo momento completamente anónimos.

Este trabajo fue aprobado, a fecha de 3 de mayo de 2022, por el Comité Ético de la Investigación de la Comunidad de Aragón. Su dictamen favorable se recoge en **ANEXO**.

No existen conflictos éticos de ningún tipo.

RESULTADOS

Características generales de la muestra:

Del total de 110 pacientes, el 50,9% eran hombres y el 49,1% mujeres; con un rango de edades de los 53 a los 97 años: edad media global 81,5 años (hombres 80,1 y mujeres 83), mediana 86 años (hombres 82 y mujeres 85), desviación típica 9,057 (hombres 9,2 y mujeres 8,7). [Gráfico 1]

El número mediano de visitas totales a la consulta de IC por paciente fue de 2. [Gráfico 2]

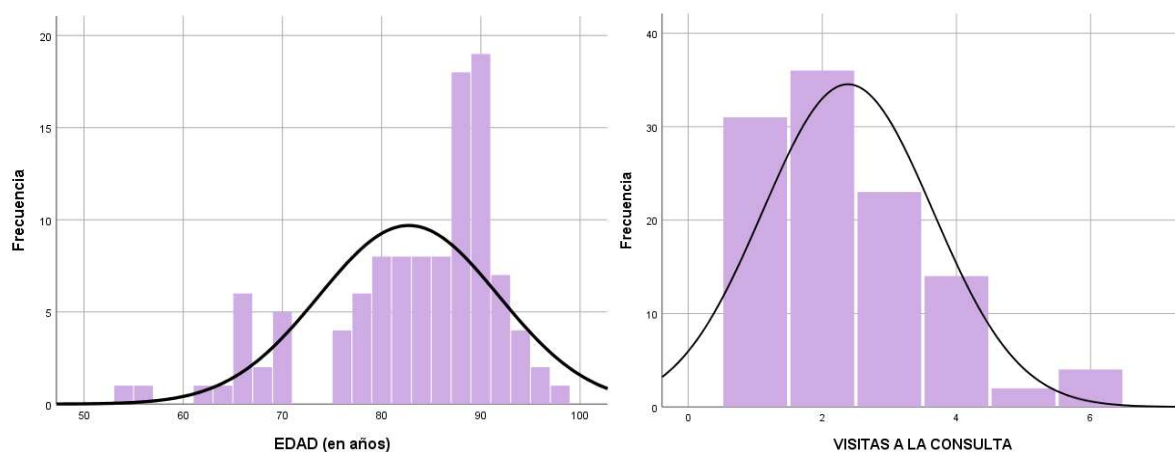


Gráfico 1: distribución de la edad muestral. *Gráfico 2:* distribución del número de visitas a la consulta de IC.

Distribución de la muestra según función sistólica:

Siguiendo las pautas de las guías de IC de la ESC, se clasificó la muestra de pacientes según su fracción de eyección del ventrículo izquierdo, obteniendo una prevalencia casi tres veces mayor de IC con fracción de eyección preservada (confirmada en un 58% por mujeres), que con fracción de eyección reducida (confirmada en un 70,4% por hombres). La IC con fracción de eyección moderadamente reducida fue escasamente representada (siendo el 61,5% hombres).

CLASIFICACIÓN SEGÚN FEVI

	Recuento
Preservada (>50%)	69
Moderadamente reducida [41-49%]	13
Reducida (<40%)	27
Desconocida	1

En el subgrupo “DESCONOCIDA” se agruparon aquellos pacientes cuya información sobre los parámetros ecográficos de su enfermedad no fue posible averiguar.

[Tabla 1] [Gráfico 3]

Tabla 1: distribución de la muestra según FEVI.

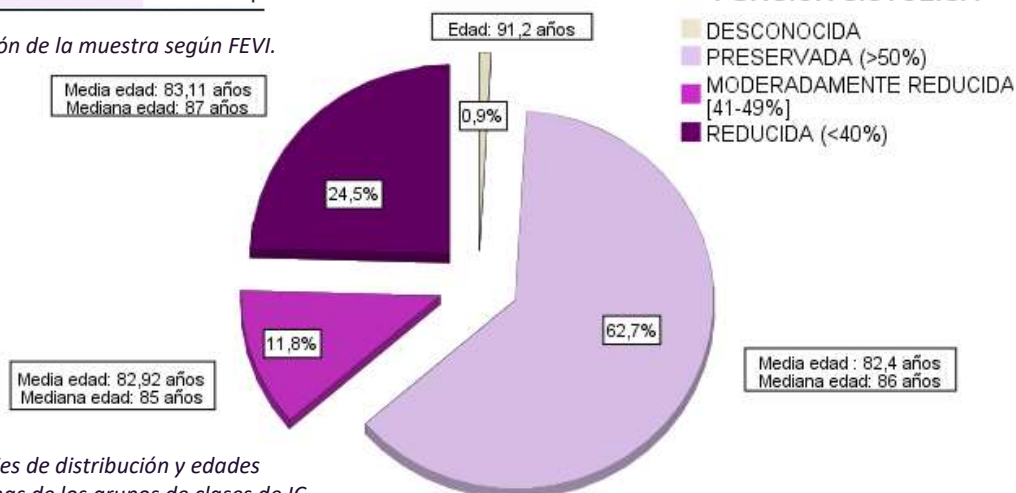


Gráfico 3: porcentajes de distribución y edades medias y medianas de los grupos de clases de IC.

Etiología de la Insuficiencia Cardiaca:

Analizando las diferentes causas de IC, se apreciaron la cardiopatía isquémica y la cardiopatía hipertensiva como etiologías predominantes, siendo la etiología isquémica la más representada en el subgrupo con fracción de eyección reducida y la hipertensiva en el de fracción de eyección preservada. La edad media de los enfermos con cardiopatía isquémica como causa de su IC fue de 82,8 años (mediana 84,9; DE 8,44), con un 64,3% de hombres; mientras la de las causadas por cardiopatía hipertensiva fue de 81,5 años (mediana 83,6; DE 9,5), conformado por mujeres al 64,5%. Causas de IC como amiloidosis cardiaca, miocardiopatía dilatada, anemia crónica e incluso obesidad mórbida fueron agrupadas dentro del epígrafe "OTRAS", con el fin de facilitar la persecución de los objetivos principales a estudio.

A continuación, se describe en primer lugar el porcentaje sobre el número global de pacientes, seguido por el porcentaje dentro de cada grupo según fracción de eyección. [Tablas 2 y 3] [Gráfico 4]

ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	
	Recuento
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	28
CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA	31
ENFERMEDAD VALVULAR	9
ENFERMEDAD RESPIRATORIA	9
ARRITMIA	5
OTRAS (AMILOIDOSIS, ANEMIA...)	20
DESCONOCIDA	8
Total	110

Tabla 2: recuento de etiologías de IC.

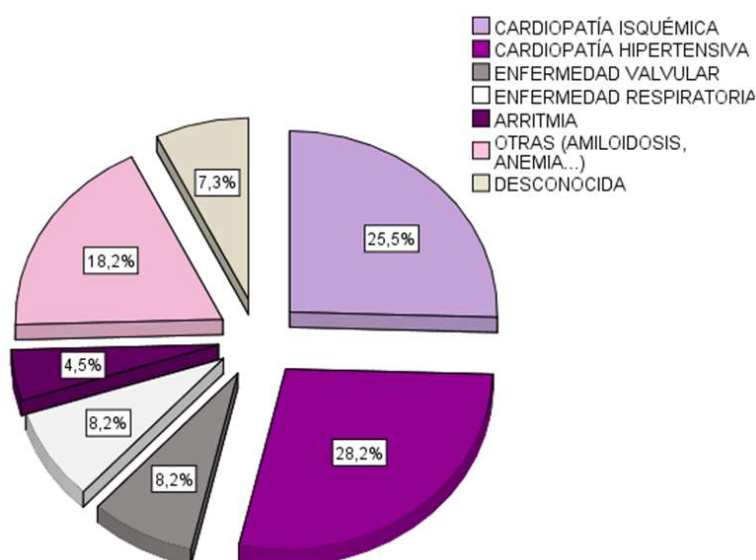


Gráfico 4: proporción de etiologías de IC.

		CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA	ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA	ENFERMEDAD RESPIRATORIA	ARRITMIA	OTRAS (AMILOIDOSIS, ANEMIA...)	DESCONOCIDA
		Porcentaje del subgrupo según FEVI						
FEVI	PRESERVADA (>50%)	10,1%	40,6%	7,2%	11,6%	4,3%	14,5%	11,6%
	MODERADAMENTE REDUCIDA [41-49%]	61,5%	0,0%	15,4%	0,0%	0,0%	23,1%	0,0%
	REDUCIDA (<40%)	48,1%	11,1%	7,4%	3,7%	7,4%	22,2%	0,0%

Tabla 3: proporción de las diferentes etiologías de IC según grupos de función de eyección del ventrículo izquierdo

Comorbilidades en el momento de la inclusión:

Sobre el total de la muestra, el 75,5% de los pacientes tenían antecedentes de dislipemia; el 56,4% de Diabetes Mellitus; un 28,2% de HTA; un 27,3% estaba afecto de EPOC y un 11,8% de demencia. Únicamente el 6,4% de los pacientes tenía hábito tabáquico al momento de la inclusión.

El 72,7% del total presentó fibrilación auricular al momento de la inclusión. Así, un 81,2% de los IC-FEpr y un 63% de los IC-FEr presentaron esta arritmia. Además, respecto a los que presentaban como causa de su IC la cardiopatía isquémica, presentaron FA el 57,1% (de los cuales el 56,3% eran hombres). Del grupo de cardiopatía hipertensiva como agente causal, la proporción de enfermos con FA alcanzó el 80,6% (de los cuales el 64% eran mujeres).

Respecto a la cardiopatía isquémica, estaba presente (ya fuera como causa principal o como coadyuvante de la enfermedad) en un 30,9% del total de pacientes: el 32,4% de esa cifra eran IC-FEpr; el 26,5% IC-FEmr y el 41,2% IC-FE-r. Así, un 15,9% de los IC-FEpr, un 69,2% de los IC-FEmr y un 51,9% de los IC-FER estaban afectados por esta enfermedad.

La función renal estaba conservada en el 30% de la muestra (Estadio I o II de Insuficiencia Renal Crónica -IRC- de la KDIGO, con un filtrado superior a 60ml/min/1,73m², calculado mediante la ecuación CKD-EPI); un 59,1% en Estadio III (CKD-EPI de 30 a 45ml/min/1,73m²) y un 10,9% en estadio 4 (CKD-EPI de 15 a 29ml/min/1,73m²).

Clase funcional NYHA en el momento de la inclusión:

La clase funcional NYHA predominante en el global de pacientes fue la clase II, con un 51,8% de representación. El 35,5% presentaron clase III y el 12,7% no presentaron ninguna sintomatología (clase I). No existió representación de pacientes con clase funcional IV.

Clasificados según su función sistólica, se observa una peor clase funcional en aquellos IC-FER (coeficiente de contingencia de Pearson C=0,29; p=0,04). [Gráfico 5]

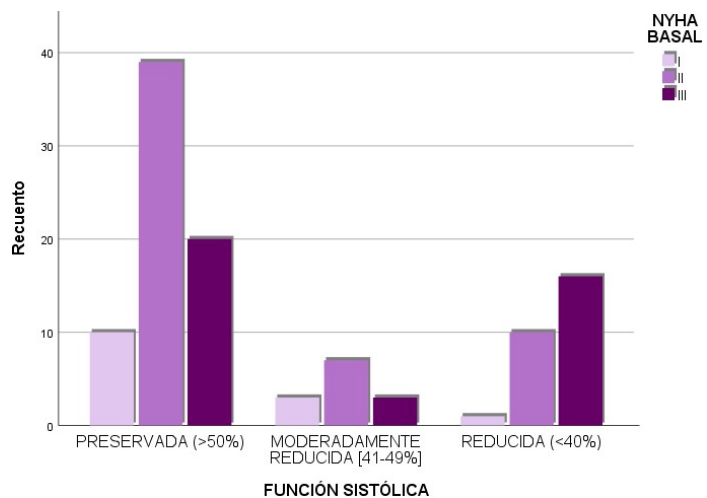


Gráfico 5: diferencias en clase funcional según FEVI.

Valores analíticos (NT-ProBNP):

Respecto al valor analítico más relevante en esta enfermedad, se expone la distribución de la concentración en sangre del marcador de insuficiencia cardiaca NT-ProBNP (mediana global de 2273 pg/ml; DE 6592,5 pg/ml), según la FEVI. [Gráfico 6]

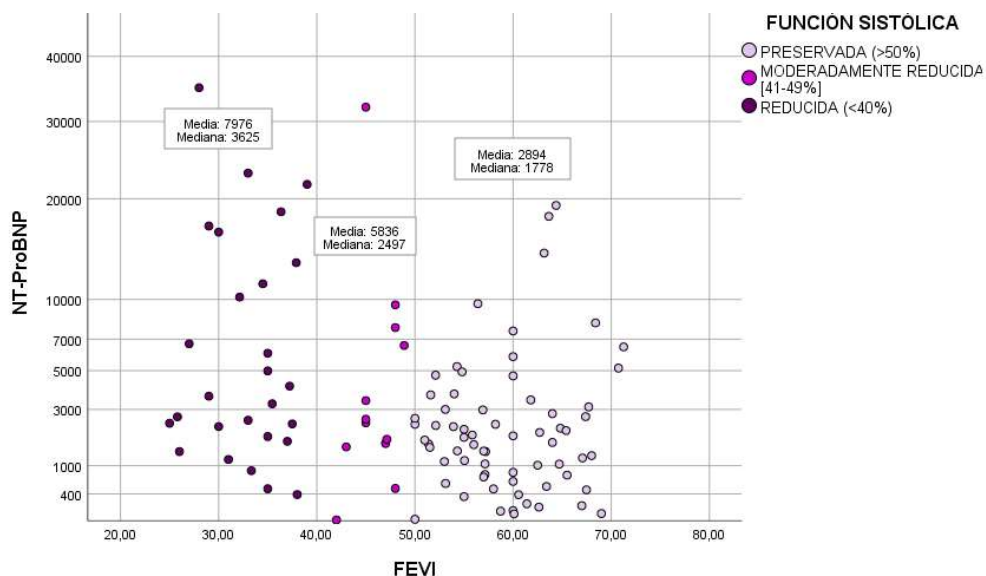


Gráfico 6: distribución, valores medios y medianos de concentración de NT-ProBNP en plasma (en pg/ml) según FEVI.

Valores analíticos generales en la muestra:

Se expone a continuación la caracterización general de los valores analíticos más relevantes.

[Tabla 4]

	FUNCIÓN SISTÓLICA								
	PRESERVADA (>50%)			MODERADAMENTE REDUCIDA [41-49%]			REDUCIDA (<40%)		
	Media	Mediana	DE	Media	Mediana	DE	Media	Mediana	DE
Glucosa (mg/dl)	119	110	31	110	108	22	119	109	35
Creatinina (mg/dl)	1,37	1,20	1,11	1,26	1,15	,44	1,27	1,17	,37
Sodio (mEq/l)	142,6	143,0	2,8	141,6	142,3	3,5	142,3	142,0	2,5
Potasio (mEq/l)	4,49	4,54	,53	4,49	4,60	,68	4,63	4,77	,43
Proteínas totales (g/dl)	6,88	6,87	,58	6,94	7,02	,78	6,51	6,44	,64
Albúmina (g/dl)	3,69	3,76	,46	3,70	3,74	,36	3,50	3,66	,46
Hemoglobina (g/dl)	13,32	13,50	1,98	12,43	12,10	1,83	13,29	13,30	1,93
Hb glicosidada (g/dl)	6,44	6,28	1,24	6,25	6,00	,84	6,12	6,10	,67

Tabla 4: valores analíticos medios en la muestra, según función sistólica del ventrículo izquierdo.

Fracción de eyección del VI y su relación con otras variables:

Con el fin de evaluar la relación entre determinadas variables (edad, Tensión Arterial Sistólica y NT-ProBNP) y la FEVI se sometieron al test estadístico ANOVA de un factor, obteniéndose significación estadística en las dos últimas y con el grado de asociación estadística más importante perteneciente a la variable NT-ProBNP (valor F de Fisher superior). Otras variables como TAD, natremia, creatinina en sangre, etc. fueron, así mismo, estudiadas, no hallando significancia estadística de asociación con la FEVI.

Se exponen las medias, desviaciones estándar, errores estándar de la media e IC_{95%} para la media poblacional de las tres variables, en cada subgrupo de fracción de eyección de VI.

Como se puede observar, las dos variables nombradas modifican de forma estadísticamente significativa sus valores según el subgrupo estudiado. [Tabla 5]

		Media	DE	Error estándar de la media	IC _{95%} para la media poblacional		Sig. (valor p)
					Límite inferior	Límite superior	
EDAD	PRESERVADA (>50%)	82,42	8,879	1,069	80,29	84,55	0,94
	MODERADAMENTE REDUCIDA [41-49%]	82,92	8,636	2,395	77,70	88,14	
	REDUCIDA (<40%)	83,11	9,978	1,920	79,16	87,06	
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	PRESERVADA (>50%)	132,04	15,061	1,813	128,43	135,66	0,049
	MODERADAMENTE REDUCIDA [41-49%]	125,77	16,917	4,692	115,55	135,99	
	REDUCIDA (<40%)	124,15	13,999	2,694	118,61	129,69	
NT-ProBNP (pg/ml)	PRESERVADA (>50%)	2894,71	3740,251	456,944	1982,39	3807,03	0,01
	MODERADAMENTE REDUCIDA [41-49%]	5836,70	8785,522	2536,162	254,65	11418,75	
	REDUCIDA (<40%)	7976,26	8780,344	1689,778	4502,87	11449,65	

Tabla 5: estadísticos descriptivos e inferenciales de las variables dependientes edad, TAS y NT-ProBNP según la variable factor función sistólica.

Aplicando el coeficiente de correlación de Pearson a estas dos variables se aprecian índices de correlación que, aunque no muy fuertes ($r=-0,29$ para NT-ProBNP; $r=0,22$ para TAS), ambos estadísticamente significativos ($p=0,03$ para NT-ProBNP; $p=0,02$ para TAS).

Tratamientos de la IC empleados en la muestra:

A continuación, se expone la proporción de pacientes en tratamiento con las diferentes herramientas farmacológicas frente a la IC, divididos según su función sistólica.

Se aprecia una gran prevalencia de pacientes en tratamiento con diuréticos del asa (furosemda), así como betabloqueantes. La existencia de un porcentaje tan alto de tratamiento con IECAs/ARA-II en IC-FEpr puede deberse a su acción anti-HTA. Se observa claramente el incremento de porcentaje en tratamiento con ARNI conforme disminuye la FEVI, algo que no ocurre en el caso de los iSGLT2, que cuyo porcentaje se mantiene estable a lo largo de todo el espectro de fracciones de eyección del VI. [Tabla 6]

	FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO					
	PRESERVADA (>50%)		MODERADAMENTE REDUCIDA [41-49%]		REDUCIDA (<40%)	
	Pacientes en tto	% de uso	Pacientes en tto	% de uso	Pacientes en tto	% de uso
Diuréticos del asa	57	82,6%	12	92,3%	27	100,0%
Beta-bloqueantes	52	75,4%	9	69,2%	24	88,9%
IECAs	18	26,1%	1	7,7%	4	14,8%
ARA-II	31	44,9%	4	23,0%	4	14,8%
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides	26	37,7%	6	46,2%	15	55,6%
ARNI en actualidad	4	5,8%	6	46,2%	19	70,4%
iSGLT2 en actualidad	22	31,9%	4	30,8%	9	33,3%
ARNI + iSGLT2 en actualidad	2	4,2%	2	28,6%	9	52,9%
Otros antidiabéticos sin incluir metformina (aGLP1, iDPP4...)	12	17,4%	0	0,0%	8	29,6%

Tabla 6: porcentajes de uso de los diferentes fármacos en IC en los diferentes grupos según función sistólica.

Estudiando los fármacos pautados al inicio del estudio (año 2020) y en el momento actual, se observa un aumento en la prescripción de ARNI del 11% en el subgrupo IC-FEpr, así como un aumento global en la prescripción de iSGLT2 para todos los subgrupos de IC de casi el 20% y la triplicación del porcentaje de pacientes IC-FEpr en tratamiento con ambos fármacos al mismo tiempo. [Tabla 7]

		ARNI al inicio		iSGLT2 al inicio		ARNI + iSGLT2 al inicio	
		Pacientes en tto	% del total	Pacientes en tto	% del total	Pacientes en tto	% del total
FEVI	PRESERVADA (>50%)	2	2,9%	10	14,5%	0	0,0%
	MODERADAMENTE REDUCIDA [41-49%]	7	53,8%	1	7,7%	0	0,0%
	REDUCIDA (<40%)	16	59,3%	3	11,1%	3	11,1%

		ARNI actualmente		iSGLT2 actualmente		ARNI + iSGLT2 actualmente	
		Pacientes en tto	% del total	Pacientes en tto	% del total	Pacientes en tto	% del total
FEVI	PRESERVADA (>50%)	4	5,8%	22	31,9%	2	2,9%
	MODERADAMENTE REDUCIDA [41-49%]	6	46,2%	4	30,8%	2	15,4%
	REDUCIDA (<40%)	19	70,4%	9	33,3%	9	33,3%

Tabla 7: comparación de porcentajes de pacientes tratados con ARNI e iSGLT2 al inicio del estudio vs. en la actualidad.

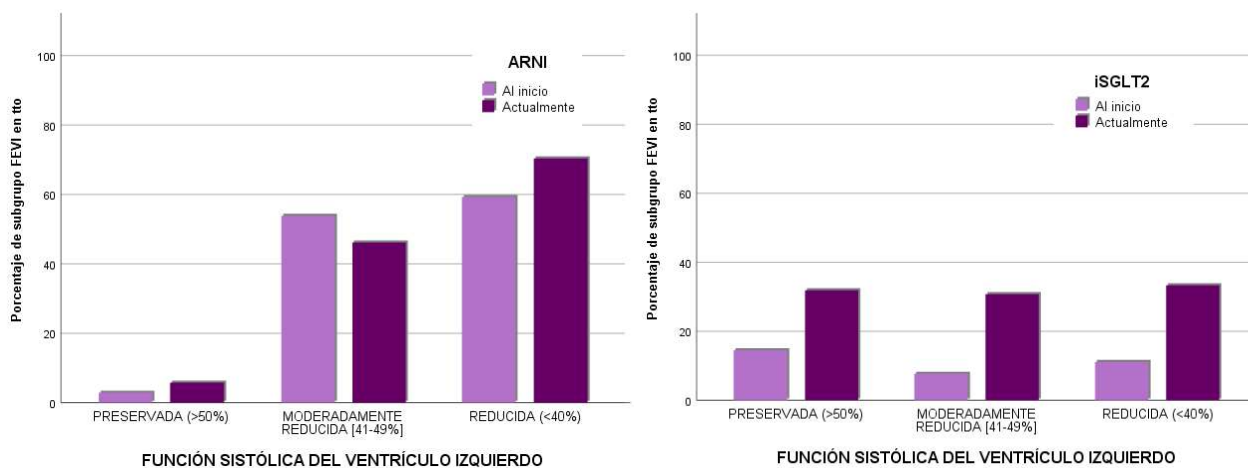


Gráfico 7: modificación en el tratamiento con ARNI e iSGLT2 al inicio del estudio (año 2020) y en la actualidad.

Tratamiento de la IC y función renal:

A continuación, se presentan la proporción de pacientes tratados según su función renal, con lo que se pretende ilustrar el efecto de la disminución de la función renal en la decisión terapéutica con los diferentes fármacos de IC.

Como es esperable, conforme disminuye el filtrado (calculado mediante la fórmula CKD-EPI) por debajo de 30 ml/min/1,73m² se ve ampliamente resentido el porcentaje de pacientes que reciben ARMs (espironolactona/eplerenona), ARNIs e iSGLT2. [Tabla 8]

	ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (CKD-EPI)					
	NORMAL O >60		MODERADA [30-60]		SEVERA (<30)	
	Pacientes en tto	% de uso	Pacientes en tto	% de uso	Pacientes en tto	% de uso
Diuréticos del asa (furosemida)	25	75,8%	61	93,8%	11	91,7%
Beta-bloqueantes	24	72,7%	52	80,0%	10	83,3%
IECAs	7	21,2%	14	21,5%	3	25,0%
ARA-II	14	53,8%	18	40,0%	5	45,4%
Antagonistas de los receptores de la aldosterona	13	39,4%	30	46,2%	4	33,3%
ARNIs actualmente	7	21,2%	21	32,3%	1	8,3%
iSGLT2 actualmente	14	42,4%	18	27,7%	3	25,0%
ARNI + iSGLT actualmente	4	12,1%	8	12,3%	1	8,3%
Otros antidiabéticos sin incluir metformina (aGLP1, iDPP4...)	4	12,1%	14	21,5%	2	16,7%

Tabla 8: porcentaje de pacientes en tratamiento, distribuidos según su estadio de IRC (CKD-EPI).

Con el fin de representar gráficamente el efecto de la disminución de la función renal en la decisión terapéutica con los fármacos en los que se centra este trabajo, se realizaron gráficas basadas exclusivamente en la información de pacientes del subgrupo con función sistólica deprimida. Se aprecia claramente la disminución progresiva de pacientes tratados con ARNI conforme aumenta su estadio de IRC, así como la estabilidad en la cifra de los tratados con iSGLT2, como es esperable, dada su función cardio- y nefroprotectora.

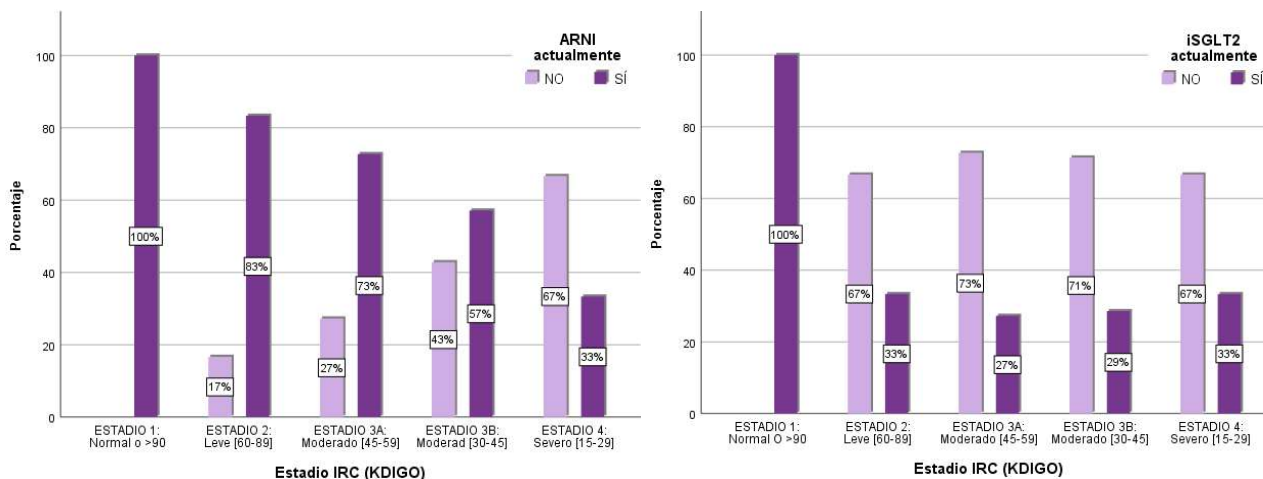


Gráfico 8: porcentaje de pacientes con FEVI deprimida potencialmente tratables con ARNI e iSGLT2 vs. pacientes tratados según su función renal.

Análisis descriptivo de los tiempos de supervivencia:

La supervivencia media global fue 20 meses y la mediana 23,6 meses (media y mediana en hombres 19,7 y 24 meses; media y mediana en mujeres 20,3 y 22,6 meses). La mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento fue del 21,18%, siendo un 58,2% de esta por causa CV. La mortalidad global fue del 35,5% (media edad 84,9; DE 7,9 años), siendo el 71,7% de esta por causa CV. Así, el 25,5% del total murió por causa CV (media edad 86,32 años; DE 6,61 años).

El 63,3% de las muertes totales sucedieron en el subgrupo IC-FEpr, el 24,8% en IC-FEr y el 11,9% en el IC-FEmr. Dada la diferencia cuantitativa de pacientes en cada uno de estos grupos, estudiando individualmente la proporción de fallecidos por causa CV se concluyó que en el grupo IC-FEr fue de un 33,3% (edad media 85,5; DE 8 años); seguida por el IC-FEmr con un 30,8% (edad media 89; DE 2,7 años) y el IC-FEpr con un 25,8% (edad media 83,7; DE 8,5 años).

El 64,3% de los fallecidos por causa CV presentaban una clase funcional III de la NYHA, siendo el 35,7% restante clase funcional II.

Factores influyentes en el tiempo de supervivencia:

Tras someter las variables a análisis de la varianza y test de correlación, se observó una relación con la supervivencia estadísticamente significativa tanto con la variable clase funcional NYHA (ANOVA de un factor $p=0,026$; coeficiente de correlación de Spearman $\rho=-0,237$ con $p=0,013$), como con la variable NT-ProBNP (ANOVA de un factor $p=0,01$; coeficiente de correlación de Pearson $r=-0,257$ con $p=0,008$). Se halló, aun siendo ambas débiles, una mayor fuerza de asociación entre mortalidad y concentración del péptido natriurético en sangre, que entre mortalidad y clase funcional NYHA. [Tablas 9 y 10]

No se halló, por el contrario, relación estadísticamente significativa entre la función sistólica y la supervivencia (ANOVA de un factor $p=0,619$; coeficiente de correlación de Pearson $r=0$), ni entre sexo y tiempo de supervivencia (ANOVA de un factor $p=0,25$), así como entre la edad en primera visita registrada a la consulta y tiempo de supervivencia (ρ de Spearman con $p=0,47$).

	N	Media	DE	eem	IC95% para la media poblacional	
					Límite inferior	Límite superior
I	14	23,4726	4,10706	1,09766	21,1013	25,8440
II	57	20,9726	7,97466	1,05627	18,8566	23,0885
III	39	17,3721	9,15650	1,46621	14,4039	20,3403

	N	Media	DE	eem	IC95% para la media poblacional	
					Límite inferior	Límite superior
[150-500]	12	25,2019	2,08547	,60202	23,8769	26,5269
[500-1000]	8	24,0922	1,84293	,65158	22,5515	25,6329
[1000-1500]	12	23,1724	5,12956	1,48078	19,9132	26,4316
[1500-3000]	32	18,5764	9,61115	1,69903	15,1112	22,0416
[3000-5000]	13	19,7826	8,34534	2,31458	14,7395	24,8256
[5000-10000]	12	19,4372	9,91386	2,86189	13,1383	25,7362
>10000	14	14,1474	9,37684	2,50606	8,7333	19,5614

Tablas 9 y 10: estadísticos descriptivos e inferenciales de las variables tiempo de supervivencia (en meses) y concentración NT-ProBNP en sangre, según la clase funcional NYHA.

Influencia del tratamiento con ARNI e iSGLT2 en la supervivencia:

La diferencia de supervivencia media en pacientes no tratados y pacientes en tratamiento con ARNI, iSGLT2 o mediante la combinación de ambos fármacos se halló estadísticamente significativa (Log-Rank combinada sobre los estratos $p=0,02$). [Gráfico 9]

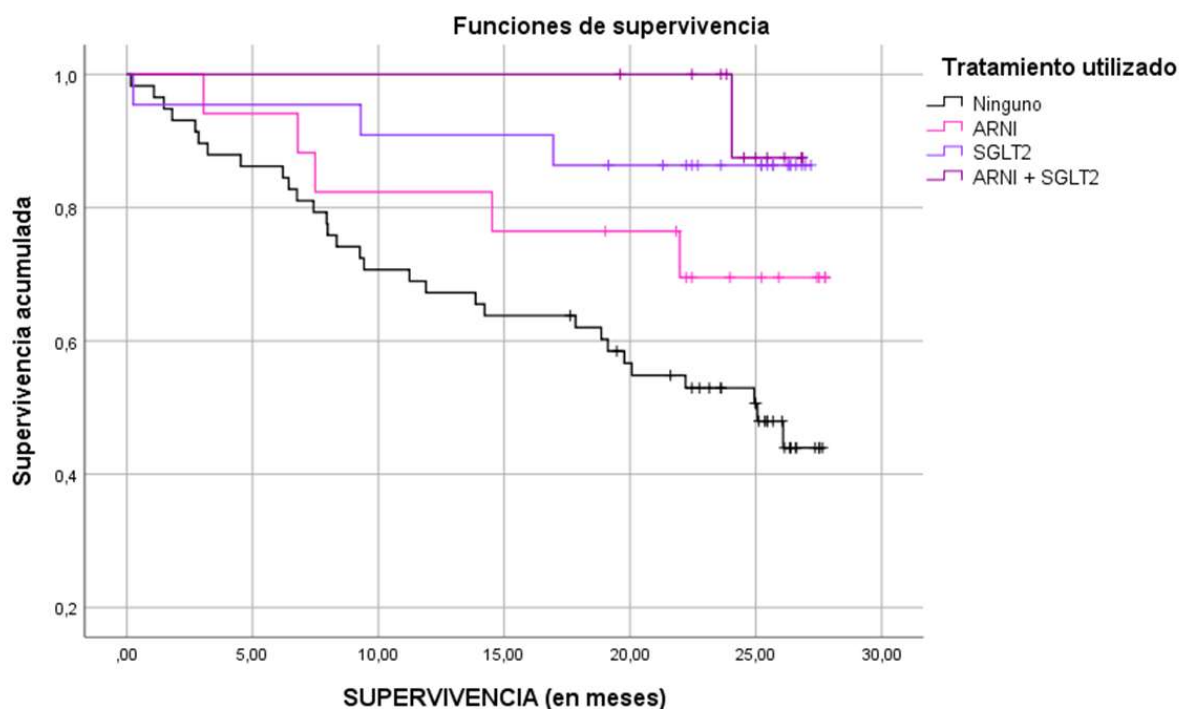


Gráfico 9: funciones de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes tratados con ARNI y/o iSGLT2 frente a los no tratados.

Analizando curvas de supervivencia Kaplan-Meier específicamente en pacientes tratados con ARNI vs no tratados, se obtuvo un valor Log-rank combinado $p=0,02$ para pacientes con FEVI menor del 50% (subgrupo IC-Fer $p=0,115$; subgrupo IC-FEmr $p=0,02$).

En pacientes tratados con iSGLT2 vs no tratados, se obtuvo un Log-rank combinado $p=0,001$ (subgrupo IC-FEpr $p=0,02$; subgrupo IC-FEmr $p=0,1$; subgrupo IC-FEr $p=0,03$). [Gráfico 10]

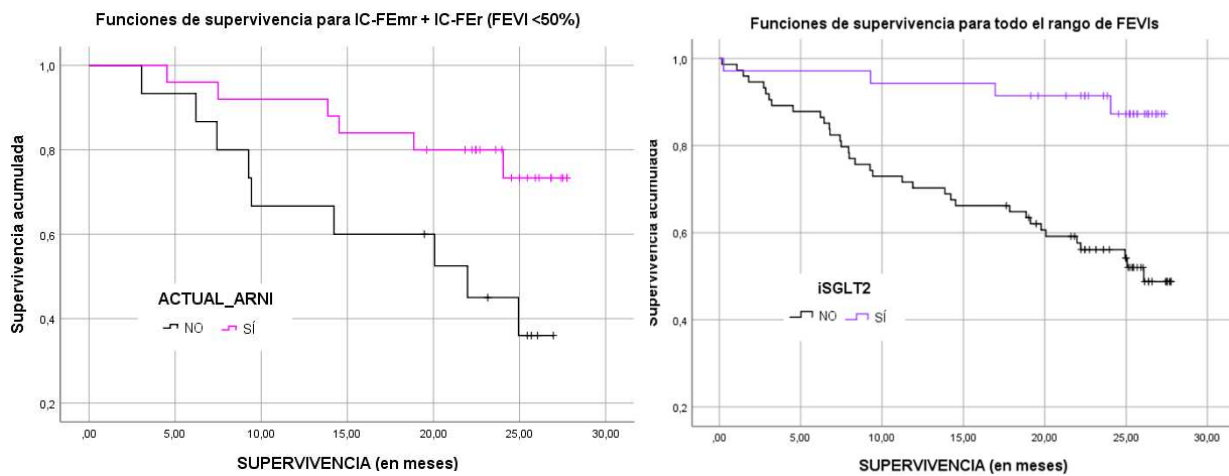


Gráfico 10: funciones de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes en tratamiento con ARNI (Log-rank $p=0,02$) e iSGLT2 (Log-rank $p=0,001$) frente a no tratados.

Beneficios pronósticos del tratamiento con ARNIs e iSGLT2:

Mediante el método de Regresión de Cox, se analizó la diferencia de riesgos de sufrir una descompensación cardiaca, ser hospitalizado por IC, morir por cualquier causa y morir por causa CV, de los pacientes no tratados frente al de los tratados con ARNI, los tratados con iSGLT2 o los tratados con ambos tratamientos simultáneamente.

De esta forma, se halló significancia estadística para el riesgo de descompensación cardiaca en los no tratados frente a los tratados con iSGLT2 (HR=2,17; IC_{95%} [1,11-4,26]; $p=0,02$) y el riesgo de mortalidad por cualquier causa en los no tratados frente a los tratados con iSGLT2 (HR=5,16; IC_{95%} [1,83-14,53]; $p=0,002$) o los tratados con ambos grupos farmacológicos al mismo tiempo (HR=9,3; IC_{95%} [1,26-68,38]; $p=0,02$). [Tabla 11]

Mortalidad por cualquier causa					Mortalidad CV				
	HR	IC95% para HR		Sig. (valor p)		IC95% para HR		Sig. (valor p)	
		Inferior	Superior			Inferior	Superior		
ARNI	1,897	,837	4,299	,125	ARNI	,790	,314	1,987	,617
iSGLT2	5,161	1,83	14,54	,002	iSGLT2	,776	,26	2,28	,644
ARNI + iSGLT2	9,306	1,266	68,381	,028	ARNI + iSGLT2	1,640	,210	12,800	,638

Descompensación cardiaca					Hospitalización por IC				
	HR	IC95% para HR		Sig. (valor p)		IC95% para HR		Sig. (valor p)	
		Inferior	Superior			Inferior	Superior		
ARNI	1,451	,769	2,740	,251	ARNI	1,170	,622	2,202	,627
iSGLT2	2,175	1,11	4,26	,024	iSGLT2	1,872	,94	3,71	,073
ARNI + iSGLT2	2,155	,838	5,555	,112	ARNI + iSGLT2	1,750	,668	4,584	,255

Tabla 11: Hazard Ratios para mortalidad global, mortalidad CV, descompensación cardiaca y hospitalización por IC, obtenidos mediante Regresión de Cox.

Dada la particularidad de los ARNIs de estar únicamente indicados en pacientes con FEVI “no-preserveda” (<50%), se realizaron similares análisis estadísticos para demostrar el efecto pronóstico en particular sobre los pacientes pertinentes.

Así, se observa significancia estadística tanto para el riesgo de mortalidad por cualquier causa en los no tratados frente a los tratados con ARNI (HR=3,14; IC_{95%} [1,12-8,85]; p=0,03), tanto para el riesgo de descompensación cardiaca en los no tratados frente a los tratados con ARNI (HR=2,86; IC_{95%} [1,25-6,58]; p=0,01). [Tabla 12]

ARNIs en pacientes con FEVI <50% (IC-FEmr + IC-FEr)

	HR	IC95% para HR		Sig. (valor p)
		Inferior	Superior	
Muerte por cualquier causa	3,14	1,12	8,85	,03
Muerte por causa CV	2,97	,94	9,40	,063
Descompensación cardiaca	2,86	1,25	6,58	,01
Hospitalización por IC	1,89	,75	4,74	,18

Tabla 12: HR de no tratamiento vs. tratamiento con ARNIs excluyendo subgrupo IC-FEpr.

De igual forma, y debido a la ambigüedad de las guías clínicas en la pauta de tratamiento con iSGLT2 en pacientes IC-FEpr, se calcularon los mismos resultados con iSGLT2 para pacientes con FEVI “no-preserveda” (<50%), observando significancia estadística para el riesgo de mortalidad por cualquier causa en los no tratados con iSGLT2 frente a los tratados (HR 9,63; IC_{95%} [1,26-72,53]) y para el riesgo de mortalidad CV en los no tratados con iSGLT2 frente a los tratados (HR 7,87; IC_{95%} [1,01-61,29]). [Tabla 13]

iSGLT2 en pacientes con FEVI <50% (IC-FEmr + IC-FEr)

	HR	IC95% para HR		Sig. (valor p)
		Inferior	Superior	
Muerte por cualquier causa	9,63	1,26	72,53	,02
Muerte por causa CV	7,87	1,01	61,29	,049
Descompensación cardiaca	,49	,18	1,33	,16
Hospitalización por IC	,62	,21	1,84	,39

Tabla 13: HR de no tratamiento vs. tratamiento con iSGLT2 excluyendo subgrupo IC-FEpr.

Por último, se calcularon los diferentes Números de pacientes Necesarios de Tratar (NNT) para los diferentes “end-points” primarios, según existiera antecedente o no de tratamiento con ARNIs, en pacientes con FEVI <50% (IC-FEmr + IC-FEr): NNT para mortalidad global de 3, para mortalidad por causa CV de 4 y para hospitalización por descompensación cardiaca de 19. También se calculó para la globalidad de la muestra según estuvieran en tratamiento con iSGLT2: NNT para mortalidad global de 3, para mortalidad por causa CV de 5 y para hospitalización por descompensación cardiaca de 6.

Efectos adversos reportados:

En cuanto a los efectos secundarios, agrupando a todos los fármacos que tienen como efecto la inhibición del eje RAA (IECAs, ARA-II, ARM y ARNI), se observó hipotensión sintomática y/o hiperpotasemia en 7 pacientes, siendo así estos los efectos adversos más frecuentes (7,1% de los tratados), no por ello subsidiarios de la retirada definitiva del tratamiento. Además, 2 pacientes experimentaron tos (2%) y no fue registrado ningún caso de angioedema.

Respecto al efecto adverso más frecuente de los iSGLT2, se registraron 2 casos de infecciones urinarias relacionadas con su uso (1,8% de los tratados), no pudiendo especificar un número concreto de episodios de hipotensión sintomática o alteraciones hidroelectrolíticas atribuible a este grupo farmacológico, debido a la polimedición de estos pacientes.

DISCUSIÓN

Características generales de los pacientes con IC:

La IC es una enfermedad extremadamente frecuente en nuestro medio, con una prevalencia estimada en España del 6,8% de la población total, y aproximadamente un quinto de los mayores de 75 años, siendo el riesgo vital de desarrollar la enfermedad en personas mayores de 55 años del 33% en hombres y del 29% en mujeres. ^{(2) (3)}

Así, la edad media de los pacientes de este estudio fue 81,5 años (80,1 años en hombres y 83 años en mujeres), edades en la mayoría de casos avanzadas y que explican las numerosas comorbilidades de estos pacientes. Existió similar representación de ambos géneros: del total de la muestra, el 50,9% eran hombres y el 49,1%, mujeres.

Existe una clara distinción entre dos fenotipos de pacientes con IC: aquellos pacientes varones IC-FEr (el 70,4% del subgrupo FE reducida), menos añosos y con cardiopatía isquémica como factor etiológico fundamental y aquellas pacientes mujeres IC-FEpr (el 58% del subgrupo FE preservada), más añosas y con cardiopatía hipertensiva como factor etiológico principal. Así, de los pacientes con CI como causa de IC dos tercios eran hombres; mientras que de los que presentaron cardiopatía hipertensiva como etiología de IC, dos tercios eran mujeres. Además, cabe destacar que estas últimas presentaban en mayor número que los hombres FA.

Tal y como describen las guías clínicas, el subgrupo IC-FEmr fue conformado en su mayoría por pacientes varones (61,5% del subgrupo) con cardiopatía isquémica como causa de IC (61,5%), pudiendo considerarse este un subgrupo “transicional” entre IC-FEpr e IC-FEr.

Aunque las guías recomiendan realizar en todo caso de IC un ecocardiograma para adecuar el diagnóstico y tratamiento, se observó un único paciente sin datos sobre su FEVI y siendo este extremadamente añoso (91 años), algo que podría justificar la ausencia de esta prueba.

Función sistólica del VI y su relación con otras variables:

Estudiando el valor analítico más relevante para estos pacientes (NT-ProBNP), se puede apreciar un incremento en sus valores medios de concentración en sangre conforme disminuye la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, siendo la varianza de esta variable dependientes del subgrupo de función sistólica de forma estadísticamente significativa. Así, podemos afirmar que únicamente el 8,4% de los cambios en la variable NT-ProBNP se explican por los cambios de la FEVI, siendo este resultado relativamente bajo, aunque significativo.

También se halló dependencia de la FEVI con la variable TAS, aunque con una significancia estadística limítrofe. De esta forma, solamente el 4,8% de los cambios en la variable TAS se explican por los cambios en la variable factor FEVI.

El incremento observado en las medias de TAS en el subgrupo IC-FEpr podría deberse a varias razones, destacando ser la HTA la principal causa de IC en este subgrupo; una mayor agresividad terapéutica en pacientes IC-FEr e IC-FEmr, teniendo estos mejor control de sus valores tensionales; o un fallo de bomba motivado por valores disminuidos de FEVI, con la tendencia a hipoTA (y concentraciones elevadas de NT-ProBNP en sangre) que ello condiciona.

Así mismo, la clase funcional se halló significativamente relacionada con la FEVI, determinando una sintomatología tanto más incapacitante conforme desciende la FEVI.

Tratamientos de la IC empleados según FEVI:

Diuréticos del asa y betabloqueantes

Es evidente el incremento de esfuerzo terapéutico que tiene lugar para el subgrupo IC-FEmr y, sobre todo, el IC-FEr. Se aprecia una alta prevalencia de pacientes en tratamiento sintomático con diuréticos del asa (87% del total en tratamiento con furosemida), que en el caso de pacientes IC-FEr, alcanza el 100% de la muestra. También son pocos los pacientes que no reciben tratamiento con betabloqueantes (77% del total en tratamiento, y casi 9 de cada 10 pacientes IC-FEr). Entre otras causas de retirada de BBs, destacaron la bradicardia y la limitación de tratamiento en pacientes muy comórbidos y con limitada esperanza de vida.

IECAs y ARA-II

Es remarcable la superioridad en números absolutos de pacientes en tratamiento con ARA-II (39 pacientes), frente aquellos con IECAs (23 pacientes), especialmente en el subgrupo IC-FEpr, en relación a su indicación como antihipertensivos. Sólo se consiguió recoger, en un porcentaje del 2%, el antecedente de tos debido al que se optó por la elección de ARA-II (en pacientes con FEVI<50%, con indicación de IECAs como primera línea), no justificando el resto de casos, más que por decisión arbitraria del clínico que los recetara en primer lugar.

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides

Respecto a los ARMs, poco más de un tercio (37%) de los pacientes IC-FEpr los recibieron como parte del tratamiento, algo que, aunque no es explícitamente descrito como parte del tratamiento de este subgrupo de pacientes en las guías de la ESC para la IC, pero que justifican bien como tratamiento antihipertensivo, o dada la ausencia de alternativas terapéuticas y la disminución del riesgo de hospitalización por descompensación cardiaca observada en análisis *post hoc* de algunos ensayos clínicos realizados con pacientes IC-FEpr. ⁽²⁸⁾

Para pacientes IC-FEr (55% en tratamiento) e IC-FEmr (46% en tratamiento) queda, en el momento actual, bastante rango de mejora en la adecuación terapéutica con fármacos de este grupo (aproximadamente la mitad del total). Esto se debe, probablemente, a la avanzada edad, las numerosas comorbilidades y el deterioro de la función renal de gran parte de estos pacientes, favoreciendo con ello la aparición de efectos adversos como la hiperpotasemia e hipotensión arterial sintomática con la introducción de ARMs.

ARNIs

El porcentaje de pacientes que recibían ARNIs al inicio (febrero del 2020) vs. fin del seguimiento (diciembre del 2020) aumentó, en el caso del subgrupo IC-FEr, en más del 10% (de 16 a 19). Aunque el número de pacientes IC-FEpr en tratamiento aparentemente se incrementa en dos unidades, cabe destacar que a ambos pacientes se les reclasificó en este subgrupo tras recuperarse con el tratamiento de una FEVI reducida, algo que las guías clínicas recomiendan clasificar como “IC-FEVI recuperada”, y en cuyo caso se recomienda no discontinuar el tratamiento. ⁽¹⁾ Un paciente con ARNI se encontraba en estadio 4 de IRC (con CKD-EPI límite).

En lo que respecta a los dos pacientes restantes IC-FEpr con ARNI en su tratamiento, no se consiguió averiguar la causa por la que les fueron pautados, pero ambos se encontraban en una zona límite entre FEVI preservada y FEVI moderadamente reducida. Es lógico pensar que tal vez pertenecieran al mismo grupo que los anteriormente nombrados.

De los 8 pacientes con IC-FEr potencialmente tratables, únicamente 1 de ellos se encontraba en estadio 4 de IRC, resultando un total de 25,9% (7 pacientes) que debería estar recibiendo tratamiento, ateniéndonos a las recomendaciones de las guías. Lo mismo sucede para el 26,1% (6 pacientes) IC-FEmr, excluyendo al paciente restante por su deteriorada funcionalidad renal.

iSGLT2

Los porcentajes de prescripción a lo largo del seguimiento de este grupo farmacológico aumentan de forma considerable en todos los estratos estudiados, llegando a triplicarse en pacientes IC-FEr (de 3 a 9 pacientes) e IC-FEmr (de 1 a 4). En números absolutos, el subgrupo que más incrementa su recuento es IC-FEpr (de 11 a 22), debido su mayor tamaño muestral.

Aun así, en los tres subgrupos se evidencia la reciente actualización de las guías clínicas, siendo necesario añadir todavía iSGLT2 a aproximadamente dos tercios de los pacientes IC-FEr e IC-FEmr. Resulta un porcentaje de 66,7% (18 pacientes) IC-FEr y de 69,2% (9 pacientes) IC-FEmr que debería estar en tratamiento con este grupo farmacológico, según las guías de la ESC. Al no existir pacientes en la muestra con eGFR <20 ml/min/1,73m² no se realizó su sustracción como en el apartado correspondiente a los ARNIs.

El 68,1% (46 pacientes) IC-FEpr podrían recibir iSGLT2, en caso de que interpretar la indeterminación actual de las guías de la ESC como una recomendación para prescribir su tratamiento, con independencia de la existencia o no de DM2.

ARNIs + iSGLT2

Sobre los pacientes IC-FEr (restando un paciente en estadio 4 de IRC), el porcentaje todavía potencialmente tratable con ambos fármacos simultáneamente es del 46,7% (7 pacientes), mientras que en el grupo IC-FEmr del 66,7% (4 pacientes, excluyendo otro paciente estadio 4).

De esta forma, aunque el porcentaje de pacientes con FEVI <50% y en tratamiento con ambos fármacos se triplicó (IC-FEr de 3 a 9 pacientes; IC-FEmr de 0 a 2 pacientes) durante los meses de seguimiento, existe aún margen de mejora en la adecuación de las guías de la ESC a la práctica.

Respecto a los dos pacientes IC-FEpr que actualmente llevan ambos fármacos, no son más que los ya descritos como “FEVI recuperada”, a los que además se les añadió un iSGLT2.

Análisis de la supervivencia

Tras estudiar los tiempos de supervivencia en los diferentes subgrupos de función sistólica y someterlos a los test de análisis de la varianza y correlación, podemos concluir que en la muestra no existe relación estadísticamente significativa entre el tiempo de supervivencia y la FEVI, al igual que ocurre con el sexo y la edad del paciente en la primera visita registrada.

De esta forma, el pertenecer a un grupo u otro de función sistólica del VI, contrariamente a lo relatado en las guías (según el metaanálisis MAGGIC, HR de mortalidad en IC-FEpr frente a IC-FEr de 0,68) ⁽¹⁰⁾, no constituyó un factor pronóstico relevante en lo que a mortalidad respecta, algo explicable debido a las diversas herramientas farmacológicas de efectividad demostrada existentes para el subgrupo IC-FEr (y en parte para el IC-FEmr), que consiguen mejorar las cifras de supervivencia hasta el punto de equiparar los resultados con el subgrupo IC-FEpr.

Por el contrario, variables a las que sí que está asociado el tiempo de supervivencia de forma estadísticamente significativa son el valor del péptido natriurético en sangre (un 6,6% de los cambios observados en la variable tiempo de supervivencia pueden ser explicados por cambios en el valor de la concentración del NT-ProBNP) la clase funcional NYHA (un 5,6% de los cambios en la variable tiempo de supervivencia se explican por los cambios en la clase funcional). De esta última variable se determinó, de forma complementaria y mediante análisis *post hoc*, un peor pronóstico para aquellos pacientes clase III de la NYHA, respecto a aquellos asintomáticos NYHA I. No se pudo calcular la relación con el pronóstico de la clase funcional IV por la no representación muestral de este subgrupo sintomático.

Con respecto a las gráficas de supervivencia, se aprecia reducción de mortalidad con el uso de ARNIs en pacientes con FEVI<50%. La significancia estadística combinada viene dada principalmente por el subgrupo IC-FEmr, algo contrario a lo esperable, dada la indicación principal de este fármaco para el subgrupo IC-FEr. Es de suponer, por tanto, la incursión en un error β (insuficiente potencia estadística), que probablemente se solucionara aumentando la representación muestral de pacientes IC-FEr.

Sucede también, cuando estudiamos la reducción de mortalidad con el uso de iSGLT2, la obtención de significancia estadística tanto para el valor combinado sobre el total de pacientes, como para el valor en el subgrupo IC-FEpr. Esto es remarcable, dado que difiere con los resultados aportados por metaanálisis a gran escala existentes en la literatura, que en ningún caso obtuvieron resultados significativos para la reducción de mortalidad (global o CV) con el uso de iSGLT2 en pacientes IC-FEpr. ⁽³⁰⁾

Es probable, por tanto, la incursión en un error tipo α , debido a un sesgo por factor de confusión: probablemente se tiende a tratar con iSGLT2 preferencialmente a aquellos pacientes IC-FEpr con mejor estado basal, dada la no existencia de una indicación clara de tratamiento para este grupo, sobreestimando así sus efectos en los estudios de regresión.

Respecto a la mejoría observada en la supervivencia de pacientes IC-FEr e IC-FEmr (ambos subgrupos con mayor grado de evidencia científica) con la toma de estos fármacos, podemos decir que el efecto de mejoría pronóstica se aproxima a lo que afirman las guías, incluyendo dentro del intervalo de confianza de algunos resultados el valor de HR descrito por metaanálisis de ensayos clínicos realizados a gran escala.

Limitaciones del estudio

En primer lugar y respecto a la etiología de la IC, se encontraron en muchos casos serias dificultades al determinar una causa principal, siendo muchos de estos pacientes ampliamente comórbidos y con numerosos FRCV actuando en coadyuvancia en la génesis de la enfermedad.

No podemos olvidar mencionar el haber realizado el seguimiento durante un periodo de tiempo durante el cual tuvo lugar una pandemia (*COVID-19*), que trastocó profundamente los cimientos de nuestra sociedad y sistema sanitario, propiciando en algunos pacientes episodios de empeoramiento e incluso descompensaciones de sus enfermedades de base debido a un deterioro en el estilo de vida (sedentarismo, reemprendimiento de malos hábitos, dietas insanas, etc.) o al abandono terapéutico secundario a accesos de ansiedad por la situación que atravesaban. Este hecho también podría influir, en algún caso, en la decisión terapéutica del clínico de no ingresar pacientes con descompensaciones moderadas-leves que, de no haber existido tal colapso hospitalario, hubieran sido admitidos para un control más cercano.

Otra gran limitación es la relacionada con las variables continuas dinámicas, como son la medida de la TA y de las cifras de NT-ProBNP o de creatinina en sangre. Para registrar una cifra comparable a los valores basales, se emplearon registros históricos con determinaciones seriadas, descartando aquellas evidentemente alteradas debido el proceso agudo (p.e. pacientes con determinaciones basales repetidas con NT-ProBNP en sangre de 2500 pg/ml, que durante una visita a urgencias por descompensación cardíaca alcanzan cifras de 9000 pg/ml). Ello podría alterar valores medios, e incluso infravalorar la gravedad de algún caso.

Un hecho adicional relevante es la posible evolución en el tiempo de la variable continua FEVI, con las implicaciones terapéuticas y pronósticas que ello supone. Para este estudio se registró un único valor de forma transversal (el más cercano a la consulta, siendo todos del año 2020), aunque en un número mínimo de pacientes fue posible observar reducciones o mejoras en su fracción de eyección con ecocardiografías posteriores. Respecto a este segundo caso, se cita a los pacientes en cuestión en el apartado *Discusión*.

Por último, puntualizar la gran amplitud de algunos de los intervalos de confianza de este estudio debidos, con gran seguridad, al insuficiente tamaño muestral recogido, con la escasa representación poblacional e incertidumbre estadística que ello supone. Así, a la hora de analizar resultados de Regresión de Cox para las variables hospitalización por IC y descompensación cardíaca encontramos poca o nula significancia estadística para todos los subgrupos estudiados. Esto se debe con gran seguridad, de nuevo, a la deficiente potencia estadística del estudio, así como a los factores limitantes ya descritos.

Cabe añadir que se trata de un estudio unicéntrico, con la limitada validez externa que ello propicia, y con riesgo de incurrir en sesgos al generalizar los resultados al resto de la población.

CONCLUSIONES

- Existe una clara distinción entre sexos, respecto a etiología de la IC y FEVI, existiendo dos fenotipos claramente diferenciados: hombres IC-FEr y cardiopatía isquémica, y mujeres IC-FEpr, cardiopatía hipertensiva y fibrilación auricular.
- La TAS, el valor de NT-ProBNP en sangre y la clase funcional NYHA están estadísticamente relacionadas con la FEVI.
- Aunque el porcentaje de pacientes en tratamiento con ARNI se incrementó aproximadamente en un 10%, hasta un 25% de los pacientes con indicación para este grupo farmacológico no fueron tratados con él al finalizar el seguimiento.
- Aun cuando el porcentaje de pacientes tratados con iSGLT2 aumentó de un 15 a un 20%, aproximadamente el 70% de los pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de su tratamiento no los recibió al terminar el seguimiento.
- El porcentaje de pacientes tratados con ambos fármacos simultáneamente se triplicó en el transcurso del seguimiento. Aun así, aproximadamente la mitad de los pacientes IC-FEr y dos tercios de los IC-FEmr podrían todavía optimizar su tratamiento y recibir ARNI e iSGLT2 al mismo tiempo.
- Es evidentemente significativo el efecto en la reducción de la mortalidad con el uso de ARNI e iSGLT2 (combinados o de forma independiente) tanto en el global de la muestra, como en el subgrupo FEVI <50%, así como en la reducción de riesgo de descompensación cardíaca en el subgrupo FEVI <50% para ARNI y en el global de la muestra para iSGLT2.

IDEAS DE FUTURO

Con el fin de continuar este trabajo en el futuro, sería interesante realizar nuevos estudios con mayor tamaño muestral transcurridos unos años, observando la tendencia a la implementación del uso de estos fármacos, así como los efectos beneficiosos derivados de su acción, con una mayor potencia estadística. Además, y buscando aumentar la validez externa, se podrían realizar estos de forma conjunta y en colaboración con otros centros.

Para aumentar la representación muestral de los diferentes grupos de IC, sería conveniente equilibrar sus porcentajes, al menos en el caso de los subgrupos IC-FEr e IC-FEpr, así como incluir pacientes en clase funcional NYHA IV (que, por otro lado, suelen estar mínimamente representados en la mayoría de estudios de la literatura).

Dada la característica evolución de la FEVI con el tiempo, sería recomendable incluir información actualizada acerca de su valor tanto al inicio del tratamiento, como al final del seguimiento. De esta forma se demostraría más claramente el carácter transicional del subgrupo IC-FEmr, o el efecto recuperador de función sistólica de fármacos como los ARNIs.

Por último, será interesante observar, tras la inminente actualización en las recomendaciones de la ESC sobre el manejo de pacientes IC-FEpr, las venideras mejoras pronósticas respecto a los resultados hallados por este estudio, en pacientes de nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Anguita M, Crespo MG, de Teresa E, Jiménez M, Alonso-Pulpón L, Muñiz J. Prevalence of Heart Failure in the Spanish General Population Aged Over 45 Years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1041-49.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-19.
4. Vivancos R, Rodríguez JC. Etiología y pronóstico de la insuficiencia cardíaca. *Med Integral*. 2002;39(10):444-53.
5. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9.
6. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
7. Javaloyes P, Marquina V, Llorens CP. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia: ¿Nueva entidad? Heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: New entity? *CorSalud*. 2018;10(3):242-9.
8. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85.
9. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738-44.
10. Doughty RN, Cubbon R, Ezekowitz J, et al. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: An individual patient data meta-analysis: Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J*. 2013;33(14):1750-7.

11. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol.* 1988;62(2):1429-35.
12. Yusuf S, Pitt B, Davis C, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
13. Garg R, Yusuf S. Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA.* 1995;274(6):462.
14. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6.
15. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA.* 283(10):1295-302.
16. Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
17. di Lenarda A. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *Ital Heart J Suppl.* 2000;283(10):1295-302.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
19. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981;91(3):457-65.
20. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail.* 1996;2(1):47-54.
21. Desmond C, Katira R. Eplerenone in Post Myocardial Infarction Patients. *Cardiovasc Pharm.* 2018;7(4).
22. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004.

23. Wills B, Prada LP, Rincon A. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition (ARNI): an alternative for patients with cardiac failure. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(2):120-7.
24. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019 Aug 1;21(8):998-1007.
25. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15):1413-24.
27. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020; 396(10254):819-29.
28. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;341(10):709-17.
29. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20.
30. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.