

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS PRONÓSTICO DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN
ERITROCITARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y
FUNCIÓN SISTÓLICA CONSERVADA.**

Doctoranda: Clara Jiménez Rubio

Directores:

José Antonio González Correa

José Pedro de la Cruz Cortés

Málaga Noviembre 2015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Clara Jiménez Rubio

 <http://orcid.org/0000-0003-2069-0582>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

D. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ CORREA, Doctor en Medicina y Cirugía, **D. JOSÉ PEDRO DE LA CRUZ CORTÉS**, Doctor en Medicina y Cirugía, adscritos al Área de Farmacología del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga,

CERTIFICAN:

Que D^a. CLARA JIMÉNEZ RUBIO ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada **Análisis pronóstico del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo los que la suscriben revisado su Tesis y estando conformes para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en Málaga a nueve de noviembre de dos mil quince.

J.A. González Correa

J.P. de la Cruz Cortés

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



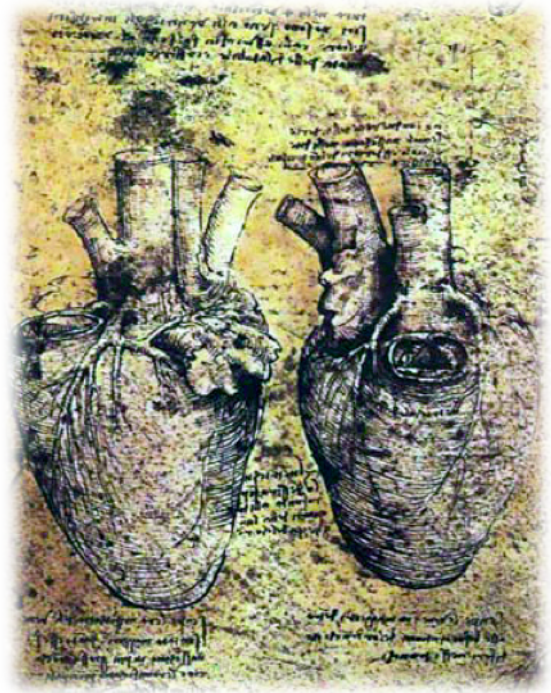
A mis hijos, por colmarme de felicidad.

“Los que aseguran que es imposible no deberían interrumpir a los que estamos intentándolo”.

Thomas Alva Edison

Agradecimientos

- A los profesores **Dr José Pedro de la Cruz Cortés** y en especial al **Dr José Antonio González Correa**, por su asesoramiento y ayuda, sin los cuales no hubiese sido posible la realización de esta tesis.
- A **mis pacientes y a mis compañeros médicos** por hacerme disfrutar cada día de mi profesión.
- A **mis cardiólogas**, compañeras de residencia y amigas, por su complicidad, apoyo y consejos.
- A mi amiga **Laura**, por animarme y creer en mí desde el principio hasta el final.
- A mi **familia**, los que han sido, son y serán; y en especial a mis padres, por quererme de forma incondicional, estar siempre a mi lado y entregarse sin reparos ante cualquiera de mis proyectos.
- A **Jordi**, por su risa, ingenio, dedicación, paciencia, compañía y cariño en cada uno de nuestros caminos.



***"A lo largo de los años hemos
ganado numerosas batallas...
contra las cardiopatías congénitas,
las enfermedades valvulares, la
endocarditis infecciosa, el infarto
de miocardio...pero aún nos queda
un gran desafío...no importa el
tiempo que pase ni la circunstancia
precedente...sabemos que al final el
corazón falla... la insuficiencia
cardíaca sigue siendo nuestro
último gran campo de batalla"***

Eugene Braunwald

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA. EPIDEMIOLOGÍA.	2
1.1.1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en el mundo.....	2
1.1.2. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España.....	3
1.2. DEFINICIÓN.....	6
1.2.1. Insuficiencia cardiaca según curso clínico. Insuficiencia cardiaca aguda y crónica.....	7
1.2.2. Insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida o función sistólica preservada.....	8
1.3. ETIOLOGÍA.	9
1.3.1. Perfiles etiológicos.	9
1.3.2. Causas subyacentes y precipitantes.....	10
1.4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN PRONOSTICA.	14
1.4.1. Diagnóstico clínico.	14
1.4.2. Clasificación pronóstica.....	16
1.5. DIAGNÓSTICO. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	17
1.5.1. Electrocardiograma.....	18
1.5.2. Radiografía de Tórax.	19
1.5.3. Análítica básica.....	21
1.5.4. Biomarcadores. Péptidos natriuréticos.....	28
1.5.5. Ecocardiografía.	31
1.5.6. Pruebas no invasivas adicionales.	39
1.5.7. Cateterismo cardiaco.	42
1.5.8. Pruebas invasivas adicionales.	44
1.6. TRATAMIENTO.....	45
1.6.1. Tratamiento no farmacológico.....	45
1.6.2. Tratamiento farmacológico.....	50
1.6.3. Desfibrilador automático implantable (DAI).....	66
1.6.4. Terapia de resincronización cardiaca (TRC).	68
1.6.5. Cirugía de revascularización coronaria.	73
1.6.6. Cirugía de remodelado ventricular.	74
1.6.7. Cirugía valvular.....	75
1.6.8. Dispositivos de asistencia ventricular mecánica (AVM).....	76
1.6.9. Trasplante cardiaco.....	77
1.7. INSUFICIENCIA CARDIACA Y FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA.	79
1.7.1. Términos descriptivos y Epidemiología.....	79
1.7.2. Fisiopatología.....	80
1.7.3. Definición y diagnóstico.	80
1.7.4. Tratamiento.	83
1.7.5. Recomendaciones Guías Práctica Clínica en el tratamiento de la ICPEP.Prescripciones de las guías ESC 2012.	91

1.7.6. Pronóstico.....	91
1.8. INSUFICIENCIA CARDIACA Y ANEMIA. ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA.	93
1.8.1. Definición, epidemiología y causas de anemia en insuficiencia cardiaca.	93
1.8.2. Tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardiaca.	94
1.8.3. Ancho de distribución eritrocitaria (ADE).	98
2. JUSTIFICACIÓN.....	102
3. OBJETIVOS DE ESTUDIO.	105
4. METODOLOGÍA.....	107
4.1. Diseño del estudio.	108
4.2. Ámbito de estudio.	108
4.3. Población de estudio.	108
4.4. Estudio de variables.....	109
4.5. Variables predictoras.	109
4.6. Variables resultados.	113
4.7. Procedimiento.	114
4.8. Aspectos éticos.....	115
4.9. Análisis estadístico.	115
5. RESULTADOS.	117
5.1. Estudio descriptivo.	118
5.1.1. Características epidemiológicas y comorbilidad.....	118
5.1.2. Parámetros de cardiopatía clínica.....	121
5.1.3. Parámetros ecocardiográficos.	121
5.1.4. Parámetros analíticos.	122
5.1.5. Tratamiento farmacológico.....	124
5.1.6. Parámetros pronósticos.....	126
5.2. Estudio comparativo. Análisis de subgrupos por sexo.	132
5.2.1. Características clínicas y demográficas.	132
5.2.2. Parametros ecocardiográficos	135
5.2.3. Parámetros analíticos.	135
5.2.4. Tratamiento farmacológico.....	137
5.2.5. Parámetros pronósticos.....	138
5.3. ESTUDIO COMPARATIVO. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR PRESENCIA DE ANEMIA.	140
5.3.1. Características clínicas y demográficas.....	140
5.3.1. Parámetros ecocardiográficos.	141
5.3.2. Parámetros analíticos.	143
5.3.3. Tratamiento farmacológico.....	145
5.3.4. Parámetros pronósticos.....	145
5.4. ESTUDIO COMPARATIVO. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR PRESENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.	148
5.4.1. Características clínicas y demográficas.....	148
5.4.2. Parámetros ecocardiográficos.	149
5.4.3. Parámetros analíticos.	151
5.4.4. Tratamiento farmacológico.....	153

5.4.5. Parámetros pronósticos.....	153
5.5. ESTUDIO COMPARATIVO. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS SEGÚN PUNTO DE CORTE DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA.	155
5.5.1. Características clínicas y demográficas.....	155
5.5.2. Parámetros ecocardiográficos.....	156
5.5.3. Parámetros analíticos.....	158
5.5.4. Tratamiento farmacológico.....	158
5.5.5. Parámetros pronósticos.....	160
5.6. CORRELACIÓN ENTRE ADE Y PRESENCIA DE ANEMIA.	162
5.7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	163
5.7.1. Modelo multivariate para eventos cardiovasculares.....	163
5.7.2. Modelo multivariante para mortalidad cardiovascular.....	165
5.7.3. Modelo multivariante para mortalidad global.....	167
5.7.4. Modelo multivariante para hospitalización por insuficiencia cardíaca.....	169
5.8. ANÁLISIS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN MEIER.	171
5.1. ANÁLISIS DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN EN DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO. GRÁFICOS DE CAJAS.....	173
6. DISCUSIÓN.	175
6.1. DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA MUESTRA.	176
6.1.1. Características demográficas y clínicas.....	176
6.1.2. Parámetros ecocardiográficos. Fracción de eyección.....	177
6.1.3. Parámetros analíticos generales.....	179
6.1.4. Parámetros analíticos. Ancho de distribución eritrocitaria.....	180
6.1.5. Tratamiento farmacológico.....	182
6.1.6. Parámetros pronósticos. Clase funcional NYHA, seguimiento y eventos MACE.....	183
6.1.7. Parámetros pronósticos. Mortalidad.....	185
6.2. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR SEXO.....	186
6.3. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR PRESENCIA DE ANEMIA.....	192
6.4. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR PRESENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	197
6.5. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS SEGÚN PUNTO DE CORTE DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA.....	205
6.6. ANÁLISIS PRONÓSTICO.....	210
6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	213
7. CONCLUSIONES.....	215
BIBLIOGRAFÍA.....	217
ÍNDICE DE TABLAS.....	251
ÍNDICE DE FIGURAS.....	255

ABREVIATURAS

AA: Antagonistas de la aldosterona.

ACC : American College of Cardiology.

ACV: Accidente cerebrovascular.

AD: Aurícula derecha.

ADE: Ancho de distribución eritrocitaria.

ADO: Antidiabéticos orales.

AHA: American Heart Association.

AI: Aurícula izquierda.

AI: Aurícula izquierda.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

ALT: Alanina aminotransferasa.

ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II.

AST: Aspartato aminotransferasa.

AVM: Asistencia ventricular mecánica.

BB: Betabloqueantes.

BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda.

BEM: Biopsia endomiocárdica.

CF: Clase funcional.

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media.

cm/s:centímetros por segundo.

CV: Cardiovascular.

DAI: Desfibrilador automático implantable.

ECG: Electrocardiograma.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FA: Fibrilación auricular.

FA: Fosfatasa alcalina.

fc: frecuencia cardiaca.

FE: Fracción de eyección.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FEVI: Fracción eyección del ventrículo izquierdo.

fL: fentolitro.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

FSD: Función sistólica deprimida.

FSP: Función sistólica preservada.

g/día:gramos al día.

g/dL : gramos por decilitro.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HCM: Hemoglobina corpuscular media.

Ht: Hematocrito.

HTA: Hipertensión arterial.

HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo.

HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: insuficiencia cardiaca

ICFED: Insuficiencia cardiaca con fracción eyección deprimida.

ICFEP: Insuficiencia cardiaca con fracción eyección preservada.

IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

IM: Insuficiencia mitral.

IMC: Índice de masa corporal.

iv: intravenoso.

IVRT: Tiempo de relajación isovolumétrica.

Kg/m²: Kilogramo por metro cuadrado.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

lpm: latidos por minuto.

M±SD: media más/menos desviación típica.

MACE: Major Adverse Cardiac Events.

MCP: Marcapasos.

mEq/L: milliequivalentes por litro.

mg/dL: miligramos por decilitro.

mL: mililitros.

mL/min: mililitro por minuto.

mm: milímetros.

mmHg: milímetros de mercurio.

ms: milisegundos.

ng/mL: nanogramo por mililitro.

NYHA: New York Heart Association.

PA: Presión arterial.

PCP: Presión de enclavamiento pulmonar.

pg: picogramo.

pg/mL: picogramo por mililitro.

PTDVI: Presión telediastólica de ventrículo izquierdo.

Rx: Radiografía.

SAHOS: Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño

TC: Trasplante cardiaco.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TRC: Terapia de resincronización cardiaca.

UI/L: unidades internacionales por litro.

VCM: Volumen corpuscular medio.

VD: Ventrículo derecho.

VI: Ventrículo izquierdo.

VI: Ventrículo izquierdo.

VPN: Valor predictivo negativo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA. EPIDEMIOLOGÍA.

1.1.1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en el mundo.

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye una autentica pandemia mundial. La mortalidad, morbilidad y gasto sanitario por insuficiencia cardiaca aumenta cada año de forma exponencial en todo el planeta. **(Tabla 1).**

Hemos retrasado en muchas ocasiones tanto la edad de presentación como la mortalidad de la insuficiencia cardiaca pero esto ha disparado la morbilidad y cuidados necesarios de esta población, ingresos hospitalarios, costes ambulatorios, incapacidades y jubilaciones ⁽¹⁾.

El resultado, hoy en día, no es solo un problema de salud, sino de economía.

La creación de unidades especializadas, de protocolos de atención y tratamiento, de programas de prevención y en definitiva de búsqueda de respuestas científicas a este problema se ha convertido en una obligada necesidad.

Tabla 1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en el mundo.

Mundial	23 millones; incidencia 5,7 millones/año
Europa	15 millones
Japón	2,4 millones
Australia	0,3 millones
África	3-7% de ingresos hospitalarios
Estados Unidos	6,6 millones >18 años; estimados 9,6 millones (2030) 670.000 nuevos >75 años; mortalidad 281.437 (2008) 1.094.000 altas; 3.041 millones de visitas anuales 39,2 millones de dólares (2010); estimados 97 millones de dólares (2030)

Fuentes: 1. Global burden of disease, 2004 update. WHO 2008. 2. Roger VL et al. Heart Disease and Stroke Statistics, 2012 Update. A Report From American Heart Association. Circulation 2012; 125:e2-e220. 3. Mosterd A, Hoes AW. Heart 2007; 93:1137-46. 4. Damascene A et al. JACC 2007;50:688-693. 5. Mayosi BM. Heart 2007;93:1176-83.

En el primer mundo la IC es una enfermedad de personas de edad avanzada, la incidencia y la prevalencia se incrementan con la edad. Los datos muestran incidencias anuales del 1% en menores de 50 años y de 2-3% en mayores de 85 años. Y cifras de prevalencia que van desde el 1-3% en pacientes entre 65-79 años, hasta un 16% en mayores de 80 años ⁽²⁾. Pero independientemente de la edad de inicio, el riesgo de padecer insuficiencia cardiaca a lo largo de la vida para mayores de 40 años en los países civilizados, es del 20%, 11% para hombres y 15% para mujeres, ambos en íntima relación con las cifras de tensión arterial ⁽³⁾

El impacto de la mortalidad en la insuficiencia cardiaca es igualmente muy elevado. Se han descrito tasas de mortalidad estimada a 5 años entre 50-75%, llegando hasta un 80% al año en insuficiencia cardiaca severa ⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Estas cifras, como sabemos son mortalidades superiores a las que presentan las enfermedades cancerígenas más letales como el cáncer de mama o de pulmón ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾. En cuanto a la función sistólica preservada o no y el género, un reciente metanálisis del grupo MAGGIC parece haber encontrado por fin datos concluyentes, según los autores, existe una mejor supervivencia de la IC con función sistólica preservada frente a la IC con función sistólica deprimida, y una mejor supervivencia de la IC en mujeres frente a varones independientemente de la función sistólica de ventrículo izquierdo ⁽⁹⁾.

1.1.2. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España.

En nuestro país la situación no resulta muy diferente a la mundial, si bien la mayoría de los datos de los que disponemos provienen de estudios regionales o de registros de codificación informáticos, que en muchos casos no son aleatorizados ni exhaustivos, y precisamos de diseños poblacionales más amplios para una estimación completa de prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardiaca en todo nuestro territorio. **(Tabla 2).**

A su vez, la prevalencia en España proviene principalmente de 2 estudios: Estudio PRICE, realizado de forma no aleatorizada en 15 centros españoles, con 2.703 pacientes mayores de 45 años en el año 2005, criterios clínicos de Framingham para insuficiencia cardiaca y confirmación con datos ecocardiográficos de daño estructural. Los resultados fueron, por edades, una prevalencia del 1,3% entre los 45 y los 54 años, del 5,5% entre los 55 y los 64, del 8% entre los 65 y los 75 y del 16,1% entre los mayores de 75 ⁽¹⁰⁾.

Tabla 2. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España.

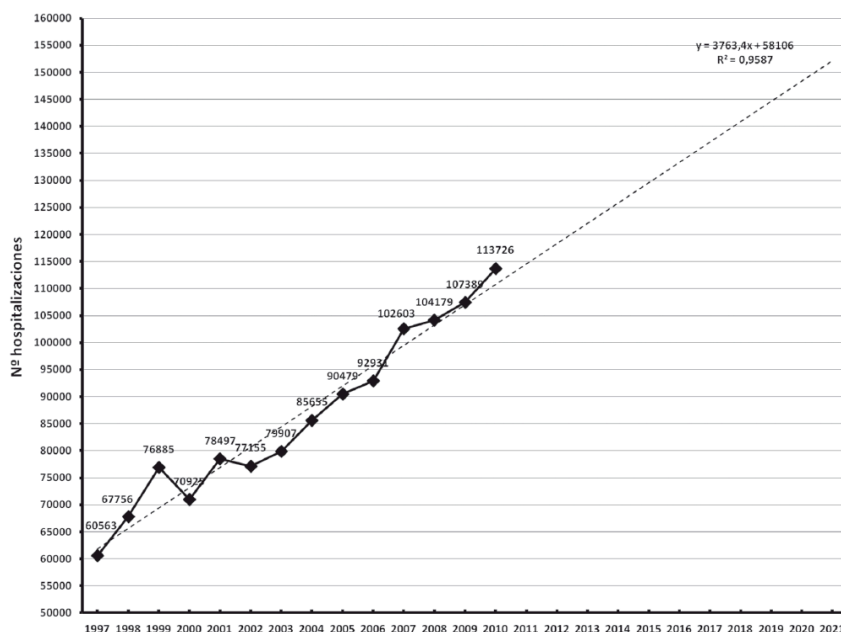
Incidencia (Estudio Puerto Real)	3,90/1000 personas-año (2007)
Prevalencia (Estudio PRICE)	1,25 millones (6,8% en >45 años)(2005)
Hospitalizaciones	113.726 altas; estancia media 9,0 días
Mortalidad hospitalaria	10,4% (11.844 muertes)(2010)
Mortalidad total	16.025 muertes (4ª causa de muerte) (2010)
Costes hospitalarios	473 millones € (2,6% costes hospitalarios)
Costes reales	>2.500 millones € anuales (hospital, ambulatorio, farmacia, cuidadores)
Estimación 2020	>150.000 altas anuales

Fuentes: 1. Anguita M et al, Estudio PRICE. Rev Esp Cardiol 2008; 61: 1041-9. 2. NORMA ESTATAL DE LOS AP GRD V23. Año 2010. Ministerio Sanidad y política Social, CMBD, 2010. 3. Montes J. Arte y riesgo cardiovascular. Madrid: S&H Medical Science Service, 2010, p.144.

Y estudio EPISERVE, con 507 investigadores ambulatorios por toda la geografía española, y un total de 2.534 pacientes afectados de IC, definida igualmente de forma clínica mediante criterios de Framingham. La prevalencia encontrada fue del 4,7%⁽¹¹⁾.

En España, al igual que el resto del primer mundo, la insuficiencia cardiaca es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años⁽⁸⁾. Los datos de hospitalización más actualizados reflejan 113.726 altas por IC en el 2010 (Ministerio de Sanidad y política Social, Grupos Relacionados de Diagnóstico GRD 127 y 544)⁽¹²⁾, con unos costes hospitalarios para el mismo año de 473 millones de euros (2,6% gasto sanitario) y una estimación de gastos reales de más de 2500 millones anuales, incluyendo gastos ambulatorios, cuidadores, medicación, prestaciones sociales etc. Las previsiones de hospitalización a una década suponen un crecimiento exponencial, hasta las 150.000 altas por IC en el 2021⁽¹³⁾ (**Figura 1**).

Figura 1. Previsión de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en España en una década (2021).



La tasa de mortalidad por insuficiencia cardiaca en los países civilizados ha descendido de forma global en los últimos años, pero de forma progresiva, leve y posiblemente condicionada a varios factores. Condicionada por una parte, al ya mencionado retraso en el momento de presentación, y por otra a la optimización del tratamiento, que a través de un mejor cumplimiento de las guías de práctica clínica, ha permitido la mayor supervivencia de pacientes afectados de cardiopatía isquémica y de IC con función sistólica deprimida⁽⁷⁾.

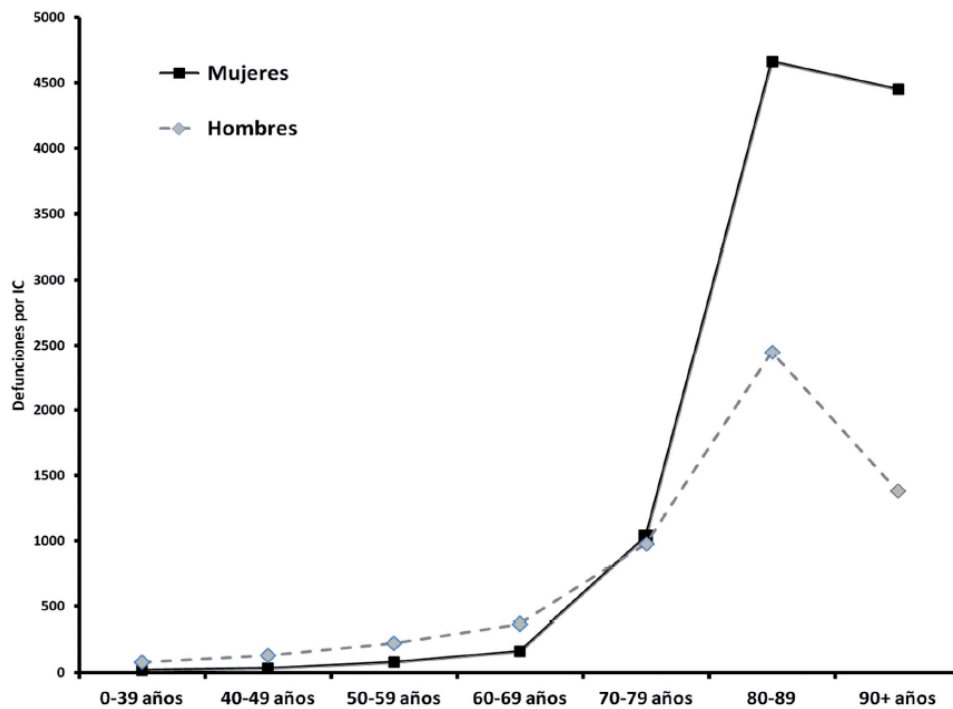
En España la IC supone la cuarta causa de muerte cardiovascular (por detrás de la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades cardiacas), el 10% de los fallecimientos cardiovasculares en varones y el 16% en mujeres.

Durante el 2010, la mortalidad hospitalaria resultó del 10,4% y la tasa bruta de mortalidad por IC en España sufrió un descenso de 46 casos/100.000 habitantes a 35 casos/100.000 habitantes. Dicho descenso es tomado con cautela en la mayoría de los foros científicos, ya que resulta poco significativo con respecto a otras patologías prevalentes como la EPOC, y además muy limitado por los registros de mortalidad, diagnósticos de codificación y series disponibles (la mayoría de escaso tamaño y características heterogéneas)^{(14) (15)}.

Las tasas de mortalidad según sexo y función sistólica en España a partir de los datos disponibles, atribuyen una mejor supervivencia de la insuficiencia cardiaca en mujeres hasta

los 75-80 años, donde la tendencia se invierte apareciendo mayor mortalidad en las féminas ⁽¹⁶⁾. (**Figura 2**). Y una mortalidad similar o superponible en ambos grupos de IC con función sistólica deprimida y con función sistólica conservada ^{(17) (18) (19) (20) (21)}, aunque este último dato como veremos, está cambiando de tendencia en la actualidad.

Figura 2. Número de defunciones por insuficiencia cardiaca según sexo y décadas (2010).



Igualmente se han registrado diferencias de mortalidad por insuficiencia cardiaca según comunidades autónomas, probablemente relacionadas con la distinta prevalencia y control de los FRCV. Andalucía se sitúa a la cabeza en mortalidad por IC (26-32% frente a una media en el resto de comunidades en torno al 20%). Según el estudio PREV-ictus dicha mortalidad superior está motivada por una mayor prevalencia de HTA (79,4%), HVI (19,6%) y menor grado de control de cifras tensionales (28,5%) respecto al promedio español (73%, 12,9% y 35,7%, respectivamente) ⁽²²⁾.

1.2. DEFINICIÓN.

De acuerdo con ambas guías de práctica clínica y sociedades cardiológicas principales, Europea (ESC) y Americana (ACC/AHA), la insuficiencia cardiaca se puede definir como una anomalía en la estructura o función cardiaca que hace que el corazón no pueda suministrar

una tasa oxígeno suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos a pesar de presiones normales de llenado, o solo a costa de un aumento en las presiones de llenado.

La IC se define como un síndrome clínico en el que los pacientes tienen síntomas, (como disnea, intolerancia al ejercicio, edemas), y signos típicos (como presión venosa yugular elevada o congestión pulmonar), como consecuencia de dicha anomalía en la estructura o función cardiacas^{(23) (24)}.

1.2.1. Insuficiencia cardiaca según curso clínico. Insuficiencia cardiaca aguda y crónica.

En la últimas guías de la Sociedad Europea ESC 2012, no se contempla claramente la distinción entre insuficiencia cardiaca aguda y crónica, y a su vez se diferencia entre los términos IC de novo, IC transitoria e IC crónica (estable o compensada y descompensada)⁽²³⁾.

La IC de novo, nueva aparición, puede a su vez presentarse de forma aguda (por ejemplo tras un infarto de miocardio) o subaguda (de forma gradual por progresión de una cardiopatía hipertensiva). La IC transitoria, se define como sintomática durante un tiempo limitado, por ejemplo, la que se debe a una miocarditis viral aguda. La IC crónica es la más común y puede estar estable o compensada o sufrir descompensaciones, que constituyen la causa más frecuente de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. También se distingue el término de insuficiencia cardiaca congestiva, como aquella aguda o crónica con predominio de síntomas congestivos (retención de sodio y agua)⁽²³⁾.

La diferenciación más amplia entre insuficiencia cardiaca aguda y crónica precisa que consideremos las guías de IC de la Sociedad Europea ESC del 2008. Según dichas guías la IC aguda sería aquella donde hay un comienzo rápido de los síntomas y signos secundarios a la anormalidad en la función cardiaca, con frecuencia poniendo en riesgo la vida y precisando tratamiento urgente. El diagnóstico requería por tanto de la presencia de síntomas y signos típicos, y de congestión pulmonar radiológica. En base a esto se establecieron los criterios de inclusión del Estudio EuroHeart Failure Survey II, la IC aguda podía ser consecuencia de una IC de novo o de una IC crónica descompensada, en esta última existe una mejor adaptación a los mecanismos neurohormonales, y por tanto mejor tolerancia y respuesta al tratamiento^{(25) (26)}. **(Tabla 3).**

Tabla 3. Clasificación de la insuficiencia cardiaca aguda de la Sociedad Europea de Cardiología. (ESC 2008).

- I. Insuficiencia cardiaca aguda de novo o descompensación aguda de insuficiencia cardiaca crónica:** disnea o taquicardia y congestión pulmonar o edema intersticial en la Rx tórax: 65,4%
- II. Edema pulmonar:** IC acompañada por edema alveolar en la Rx tórax o saturación de O₂<90% (sin suplemento de O₂): 16,2%
- III. Shock cardiogénico:** ICA acompañada por PAS>90 mmHg y oliguria (<0,5 ml/kg/h durante al menos 6 h. o bajo gasto cardiaco (<2,2 l/min/m²):3,9%
- IV. Insuficiencia cardiaca e hipertensión:** PA alta (>180/100 mmHg) con síntomas de IC (disnea y taquicardia) y hallazgos radiológicos de congestión pulmonar o edema y con función ventricular izquierda conservada en la hospitalización índice o previas: 11,4%.
- V. Insuficiencia cardiaca derecha:** IC debida a alteraciones fisiopatológicas afectando al lado derecho cardiaco con aumento de la presión venosa yugular y del tamaño hepático, que se acompaña de edema periférico como signo único o concomitante con el la IC izquierda: 3,2%.

Porcentaje de pacientes según estudio EuroHeart Failure Survey II (3.580 pacientes, 2006). IC: Insuficiencia cardiaca. ICA: Insuficiencia cardiaca aguda. PA arterial; PAS: presión arterial sistólica. Fuente: Elaborado y citado en Montes Santiago J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca aguda. Recomendaciones SEMI 2007.

1.2.2. Insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida o función sistólica preservada.

La Sociedad Europea, guía ESC 2012 nos propone también un algoritmo diagnóstico de la IC según la función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) esté preservada o no, que permite una clasificación más concreta de estos conceptos⁽²³⁾. **(Tabla 4).**

No obstante, continúa sin existir consenso a la hora de definir un punto de corte en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o de definir la necesidad o modo de evaluación de la función diastólica^{(23) (27) (28)}.

Esta distinción de hecho no resulta nada fácil en muchas ocasiones, y casi no es contemplada en la sociedad americana ACC/AHA, en la cual la IC, como ya mencionamos, representa más un concepto continuo, el fallo diastólico puede preceder al sistólico, paso del estadio B (asintomático) al C (sintomático)^{(24) (29) (30)}.

Se ha establecido como punto de corte una FEVI promedio entre 45 y 50%, la IC con función sistólica preservada (ICFEP) representa según las series, del 60-80% de la IC en >65 años y podría tener mejor pronóstico^{(29) (31)}. Debido a que el concepto forma parte fundamental del

trabajo (principal criterio de inclusión) será comentado de nuevo y de forma más extensa en apartados posteriores.

Tabla 4. Diagnóstico de insuficiencia cardiaca según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC 2012).

Diagnostico de la insuficiencia cardiaca

El diagnostico de la IC-FER requiere que se cumplan tres condiciones:

1. Síntomas típicos de IC
2. Signos típicos de IC
3. FEVI baja.

El diagnostico de la IC-FEP requiere que se cumplan cuatro condiciones:

1. Síntomas típicos de IC
2. Signos típicos de IC
3. FEVI normal o solo levemente baja y VI no dilatado
4. Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del VI/agrandamiento de la AI) y/o disfunción diastólica.

AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección del VI; insuficiencia cardiaca; IC-FEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardiaca y fracción de eyección baja;VI: ventrículo izquierdo.

1.3. ETIOLOGÍA.

Cualquier anomalía estructural, mecánica o eléctrica del corazón puede ser causa de la anormal función del corazón y la aparición de insuficiencia cardiaca. Y así la IC puede deberse a procesos isquémicos, metabólicos, endocrinos, inflamatorios, inmunitarios, genéticos, neoplásicos o incluso a la inadaptación del corazón a la situación de embarazo⁽³²⁾
(33).

1.3.1. Perfiles etiológicos.

Según una perspectiva histórica, las causas de insuficiencia cardiaca han cambiado en las últimas décadas, sobre todo a expensas de un aumento progresivo de la cardiopatía isquémica y la predisposición consecuente de diabetes e HTA, y a un decremento de las valvulopatías^{(34) (33) (35) (36)}. Apoyados en la literatura científica disponible en la actualidad, podemos identificar 3 perfiles clínico-etiológicos principales de la insuficiencia cardiaca⁽³⁷⁾:

1- Los pacientes afectos de IC con función sistólica deprimida, más jóvenes, con mayor porcentaje de varones, etiología predominante en la cardiopatía isquémica, con frecuencia fumadores/exfumadores y dislipémicos, más sintomáticos y con mayor seguimiento en unidades especializadas, así como mayor disponibilidad de tratamientos específicos.

2- Pacientes con IC y función sistólica preservada, con perfil de edad más avanzada, mayoría de mujeres, asociación a etiología hipertensiva, diabética, a menudo afectos de fibrilación auricular y obesidad y con un perfil asistencial y terapéutico más limitado.

3- Y por último un grupo de pacientes con IC y edad muy avanzada, con etiología principal en valvulopatías degenerativas, aórtica con más frecuencia, que pueden asociar en muchos casos disfunción ventricular e HTA, así como otras múltiples comorbilidades, tipo insuficiencia renal o patología respiratoria.

1.3.2. Causas subyacentes y precipitantes.

Desde un punto de vista didáctico y según las guías de práctica clínica y los principales libros de texto la etiología de la insuficiencia cardiaca se divide en causas subyacentes y causas precipitantes^{(38) (39) (40)}.

Las causas subyacentes serían los factores causales propiamente dichos y comprenderían todas las afectaciones estructurales, congénitas o adquiridas de los vasos, pericardio, miocardio o válvulas cardiacas, así como alteraciones eléctricas o funcionales, tipo alto gasto como la anemia o la tirotoxicosis, o sobrecarga de volumen como en insuficiencia renal⁽²³⁾.

(Tabla 5).

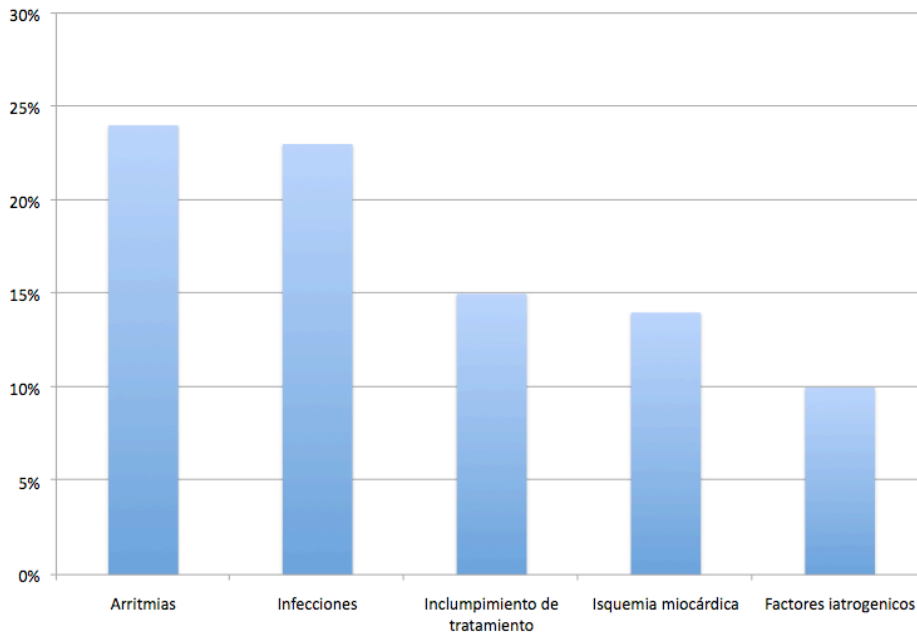
Las causas precipitantes son aquellos procesos o incidentes específicos que pueden precipitar o empeorar la situación de insuficiencia cardiaca. Son igualmente numerosas y destacan la presencia de infecciones, arritmias, anemia o abandono del tratamiento⁽⁴¹⁾.

(Figura 3).

Tabla 5. Causas subyacentes de insuficiencia cardiaca. Guía Práctica Clínica ESC 2012.

<p>Etiología de la insuficiencia cardiaca</p> <p>Miocardiopatías</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad arterial coronaria 2. Hipertensión 3. Miocardiopatía <ol style="list-style-type: none"> a. Familiar <ol style="list-style-type: none"> I. Hipertrófica II. Dilatada III. Miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha IV. Restrictiva V. Ausencia de compactación ventricular derecha b. Adquirida <ol style="list-style-type: none"> I. Miocarditis (miocardiopatía inflamatoria) <ul style="list-style-type: none"> Infecciosa: <ul style="list-style-type: none"> - Bacteriana - Por espiroquetas - Fúngica - Protozoica - Parasítica - Por raquitismo - Viral Inmunomediada <ul style="list-style-type: none"> - Toxoide tetánico, vacunas, enfermedad sérica - Fármacos - Miocarditis linfocítica o de células gigantes. - Sarcoidosis - Autoinmunidad - Eosinofílica (Churg-Strauss) Toxica <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos/drogas (p.ej. quimioterapia, cocaína, etc.) - Alcohol - Metales pesados (cobre, hierro, plomo) II. Endocrina/nutricional <ul style="list-style-type: none"> - Feocromocitoma - Déficit vitamínico (p.ej. tiamina) - Déficit de selenio - Hipofosfatemia - Hipocalcemia III. Embarazo IV. Infiltración <ul style="list-style-type: none"> - Amiloidosis - Malignidad 	<p>Valvulopatías</p> <p>Mitral Aórtica Tricuspídea Pulmonar</p> <p>Enfermedades pericárdicas</p> <p>Pericarditis constrictiva Efusión pericárdica</p> <p>Enfermedades endocárdicas</p> <p>Afección endomiocárdica con hipereosinofilia Afección endomiocárdica sin hipereosinofilia Fibroelastosis endocárdica</p> <p>Cardiopatías congénitas</p> <p>Arritmias</p> <p>Taquiarritmia <ul style="list-style-type: none"> - Auricular - Ventricular </p> <p>Bradiarritmia Disfunción del nodo sinusal</p> <p>Trastornos de la conducción</p> <p>Bloqueo auriculoventricular</p> <p>Estados de alto rendimiento</p> <p>Anemia Sepsis Tirotoxicosis Enfermedad Paget Fístula arteriovenosa</p> <p>Sobrecarga de volumen</p> <p>Insuficiencia renal</p> <p>Iatrogénica (p.ej. por infusión de fluidos postoperatorios)</p>
--	--

Figura 3. Causas precipitantes de insuficiencia cardiaca.



Fuentes: Opasich et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure (1996). Braunwald E. et al. Braunwald's Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine (2005). (modificado)

Existen causas subyacentes que pueden actuar también como precipitantes y viceversa, por ejemplo las arritmias, la insuficiencia renal o la propia hipertensión.

Dentro de la etiología de la insuficiencia cardiaca, merecen mención especial la cardiopatía isquémica, la hipertensión, la diabetes y la fibrilación auricular.

La cardiopatía isquémica, es responsable según algunas series de hasta el 60-65% de los casos de insuficiencia cardiaca, un 75% si hablamos de IC con función sistólica deprimida⁽⁴²⁾. Dentro de la cardiopatía isquémica, el antecedente de infarto de miocardio (IAM) es el principal factor aislado para el desarrollo de IC, con un riesgo de hasta 10 veces superior a la población normal durante el primer año tras infarto y hasta 20 veces superior en años posteriores⁽⁴⁰⁾. Presentan un riesgo equivalente al IAM pacientes con evidencia de miocardio hibernado o enfermedad coronaria severa en la coronariografía⁽⁴³⁾. Existen algunos datos limitados que sugieren una disminución de la incidencia de IC postinfarto de miocardio condicionada principalmente por la mejora en el tratamiento actual de la cardiopatía isquémica, pero un reciente análisis de datos Framingham ha puesto de

manifiesto que debido a la mayor supervivencia de los pacientes, la cifra de IC postinfarto de miocardio se compensará e incrementará en las próximas décadas ⁽⁴⁴⁾.

La presencia de hipertensión arterial incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca en todas las edades. Es especialmente prevalente en mujeres, individuos de raza negra y pacientes con FEVI conservada. Datos del Estudio Framingham, determinan que el riesgo de padecer IC se duplica en la población con HTA ligera y se cuadriplica cuando los valores de tensión arterial son superiores a 160/95 mmHg, siendo el riesgo 2 veces mayor para la hipertensión sistólica que para la diastólica ^{(34) (45) (46)}.

La hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica son factores causales de IC interrelacionados que multiplican el riesgo de insuficiencia cardiaca ⁽⁴⁷⁾. Pero además en los sujetos hipertensos el riesgo de IC se incrementa, con frecuencia por otras patologías concomitantes como la diabetes, la hipertrofia ventricular izquierda, la fibrilación auricular o la enfermedad valvular. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI), causada principalmente por la HTA, implica un riesgo relativo 17 veces mayor para el desarrollo de IC. En los pacientes con insuficiencia cardiaca, se encuentra HVI en el electrocardiograma en un 20%, y por ecocardiografía en un 60-70%. El aumento de masa ventricular izquierda incrementa el riesgo de IC por cualquier causa de forma progresiva, independientemente de si se trata de una hipertrofia ventricular compensadora o patológica ⁽⁴⁰⁾.

Es un hecho que los pacientes diabéticos muestran mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca, pero aún no existe evidencia suficiente para saber la contribución exacta de la diabetes al desarrollo de la insuficiencia cardiaca, ni si es causa directa de miocardiopatía específica ⁽⁴⁸⁾. El riesgo es mayor en mujeres que en hombres, y así la IC en mujeres diabéticas es 5 veces más frecuente que en las no diabéticas ⁽⁴⁰⁾. La diabetes acelera la evolución de la aterosclerosis coronaria y por tanto del infarto de miocardio, y acompaña a menudo a la hipertensión arterial. Se considera que la diabetes favorece el desarrollo de la fibrosis miocárdica y la disfunción diastólica ⁽⁴⁹⁾. Los pacientes diabéticos presentan mayor disfunción autonómica y alteración de la función renal, pulmonar y endotelial que determina un peor estado funcional y peor pronóstico en la IC. Per se, además la presencia de insuficiencia cardiaca aumenta el riesgo de desarrollo de la diabetes ⁽⁵⁰⁾.

La fibrilación auricular (FA) es otro elemento causal frecuente en la insuficiencia cardiaca. Su relación principal es a través de la alteración diastólica como consecuencia directa de la

pérdida de la contracción auricular y su contribución al gasto cardiaco. Pero la FA es también causa de miocardiopatía dilatada, parece que a través de un mecanismo no del todo conocido, ante una taquicardia mantenida, denominado taquimiocardiopatía. Igualmente la IC también es causa de FA, y el contexto de un ventrículo dilatado y con disfunción sistólica, puede ser difícil determinar cuál de las dos entidades surgió primero ⁽⁵¹⁾.

Desde la clínica resulta importante identificar tanto el perfil clínico-etiológico de la IC de cada paciente como las causas subyacentes y precipitantes de la misma, ya que esto permite guiar el proceso asistencial y terapéutico específico e incluso prevenir la aparición o progresión de la enfermedad.

1.4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN PRONOSTICA.

1.4.1. Diagnóstico clínico.

La historia clínica y la exploración física continúan siendo los pilares fundamentales en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca.

El examen del paciente mediante la anamnesis y la exploración física, puede plantear un reto para el clínico, pero le proporciona datos muy valiosos que van más allá del mero diagnóstico y permiten la estratificación pronóstica y la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

La sensibilidad del diagnóstico de IC basada en síntomas y signos se estima en un 70%, ya que los síntomas y signos más específicos, son los más difíciles de valorar, como la disnea paroxística nocturna o la ingurgitación yugular. Y los síntomas y signos más comunes y conocidos, como la disnea o la congestión pulmonar son también los más inespecíficos, de forma que el diagnóstico de IC no siempre resulta tarea fácil y puede complicarse sobre todo en estadios iniciales y en pacientes de edad avanzada y múltiples comorbilidades (como enfermedad pulmonar crónica u obesidad) ⁽²³⁾. **(Tabla 6).**

Existen múltiples criterios de definición de síntomas y signos típicos de la insuficiencia cardiaca, los más ampliamente utilizados y conocidos, los criterios de Framingham, otros menos usados son por ejemplo los de Boston o Gotheborg ⁽²³⁾. Para concluir un diagnóstico de IC según Framingham, son necesarios 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores. **(Tabla .**

Tabla 6. Síntomas típicos y signos específicos para insuficiencia cardiaca. Guía Práctica Clínica ESC 2012.

Síntomas	Signos
<p>Típicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Baja tolerancia al ejercicio Fatiga, cansancio, más tiempo de recuperación tras practicar ejercicio Inflamación de tobillos <p>Menos tópicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Tos nocturna Sibilancias Aumento de peso (> 2 Kg/semana) Perdida de peso (IC avanzada) Sensación de hinchazón Perdida de apetito Confusión (especialmente en ancianos) Depresión Palpitaciones Sincope 	<p>Más específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Tercer sonido del corazón (ritmo galopante) Impulso apical desplazado lateralmente Soplo cardiaco <p>Menos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Edema periférico (tobillos, del sacro, escrotal) Crepitaciones pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (efusión pleural) Taquicardia Pulso irregular Taquipnea (> 16 rpm) Hepatomegalia Ascitis Perdida de tejido (caquexia)

Tabla 7. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

<p>Criterios Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> Disnea paroxística nocturna Ingurgitación yugular Estertores Cardiomegalia Edema Agudo de Pulmón Ritmo de galope S3 Presión venosa central >16 cm H₂O Tiempo circulatorio >25 segundos. Reflujo hepatoyugular <p>Criterios Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> Edemas maleolares Tos nocturna Disnea de esfuerzo Hepatomegalia Derrame pleural <p>Criterios Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> Disminución de la capacidad vital un tercio del valor máximo registrado Taquicardia >120 lpm <p>Criterio Mayor o Menor</p> <ul style="list-style-type: none"> Pérdida de > 4,5 kg en 5 días como respuesta al tratamiento

1.4.2. Clasificación pronóstica.

Y tan importante resulta un buen diagnóstico clínico y etiológico de la insuficiencia cardiaca como una buena estimación pronóstica, que permita igualmente desarrollar estrategias adecuadas de tratamiento y seguimiento en el curso de la enfermedad.

Desde el punto de vista pronóstico disponemos también de dos clasificaciones principales para la Insuficiencia cardiaca: la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y la clasificación de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).

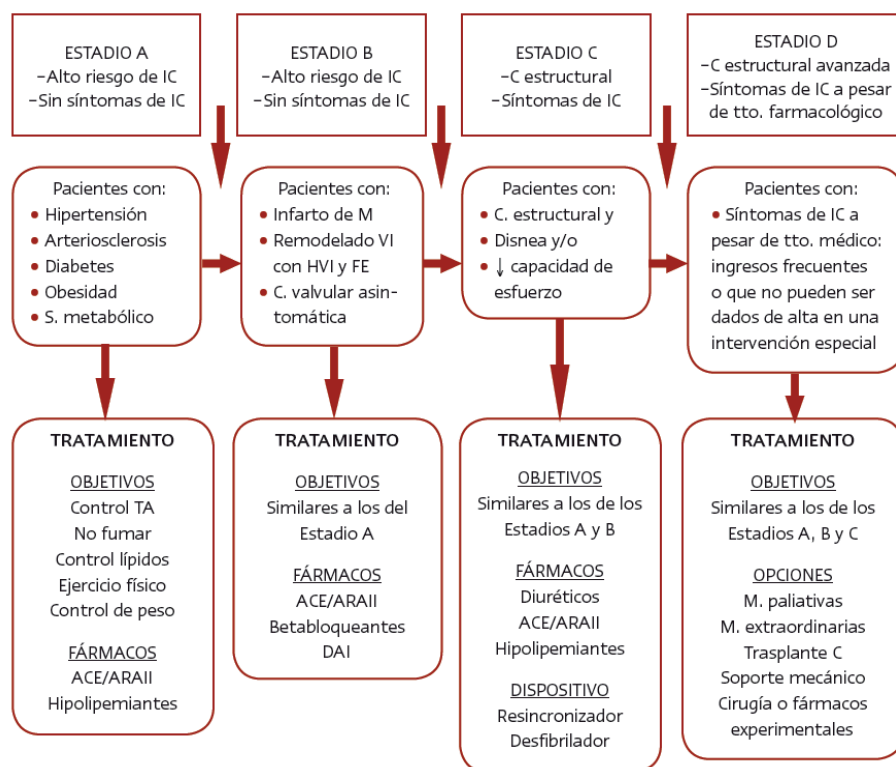
La clasificación de la NYHA, constituye la más ampliamente validada y usada, consistente en relacionar los síntomas y el grado de esfuerzo necesario para provocarlos, presenta 4 clases y es eminentemente práctica y funcional, un paciente según su evolución puede cambiar de clase ^{(52) (53)}. **(Tabla 8).**

Tabla 8. Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca según la New York Heart Association.

Clase I	Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase II	Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero la actividad física normal resulta e excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, si bien una actividad física menor que lo normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan.

La clasificación de la ACC/AHA proporciona, a su vez, un sistema de estadios, del A al D, que muestran la IC como un continuo, desde alteraciones asintomáticas A y B (como la disfunción diastólica o la hipertrofia de ventrículo izquierdo) hasta la aparición y progresión de síntomas C y D ⁽²⁸⁾. Aporta un importante valor preventivo y pronóstico, ya que permite detectar pacientes en riesgo y sus potenciales intervenciones terapéuticas. Se ha demostrado que el paso del estadio B (asintomático) al C (sintomático) conlleva un aumento en 5 veces la mortalidad a los 5 años ⁽²⁴⁾. No obstante, no es admitida universalmente la definición de insuficiencia cardiaca para los pacientes de los estadios A y B, y por ejemplo en las guías de la ESC se les denomina sujetos en riesgo o con disfunción ventricular asintomática ⁽²³⁾. **(Figura 4).**

Figura 4. Estadios de insuficiencia cardiaca y tratamientos propuestos según American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/ AHA 2005) (modificado).



1.5. DIAGNÓSTICO. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Acompañando a los síntomas y signos clínicos de insuficiencia cardiaca, las pruebas complementarias son las que nos otorgan la certeza en el diagnóstico.

A todo paciente con sospecha de IC debe realizarse un electrocardiograma (ECG), una analítica básica, una radiografía de tórax, y un ecocardiograma transtorácico, y siempre que exista disponibilidad, la determinación de péptidos natriuréticos resulta de gran utilidad.

1.5.1. Electrocardiograma.

Aporta valiosa información en el diagnóstico y el seguimiento de la insuficiencia cardiaca, resulta una prueba útil y rentable. Su principal atributo es el valor predictivo negativo (VPN) tan alto que posee, que alcanza el 98% en IC aguda y el 90-96% en IC crónica o paucisintomática. Tanto es así que un ECG normal excluye virtualmente un diagnóstico de IC sistólica, la correlación con la IC diastólica resulta algo más pobre y menos estudiada^{(54) (55)}.

Las alteraciones del ECG van desde arritmias lentas o rápidas, hasta la detección de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), hipertrofia ventricular izquierda, manifestaciones isquémicas o efectos/toxicidad farmacológica.

Dentro de las arritmias cabe destacar la taquiarritmias, y por su frecuencia, la taquicardia sinusal, ligada sobre todo a procesos agudos metabólicos, y la fibrilación auricular. Toda taquiarritmia mantenida puede producir insuficiencia cardiaca por alteración diastólica, disminución del gasto cardiaco, isquemia miocárdica y en última instancia dilatación ventricular y disfunción sistólica. Las arritmias ventriculares son menos frecuentes pero más específicas, apareciendo hasta en el 80% de los pacientes con IC^{(56) (57) (58)}.

La presencia de un electrocardiograma con BCRI supone hallar cardiopatía en el 90% de los casos. Las causas más frecuentes son la cardiopatía hipertensiva, la isquémica, miocardiopatías y valvulopatías significativas. El BCRI aparece en el 25% de los pacientes con insuficiencia cardiaca y se asocia a cardiopatías más avanzadas, peor fracción de eyección y mayor mortalidad, además este empeoramiento pronóstico es proporcional al ensanchamiento del QRS y a la presencia de cardiopatía isquémica de base^{(59) (60) (61)}. Hoy en día, muchos de los pacientes con BCRI e IC son subsidiarios de un tratamiento específico de resincronización cardiaca que ha conseguido mejoras importantes en la calidad de vida e incluso el pronóstico de la enfermedad, de ahí también, la importancia de la detección en el electrocardiograma⁽²³⁾.

Dentro de las manifestaciones isquémicas y no isquémicas, cabe destacar la onda Q en el ECG del paciente con insuficiencia cardiaca. La onda Q patológica está relacionada con múltiples procesos que traducen cardiopatía estructural y puede suponer un indicio importante en el diagnóstico de IC^{(54) (39)}. **(Tabla 9)**.

Tabla 9. Causas fisiológicas y patológicas de presencia de onda Q en el electrocardiograma.

Factores fisiológicos o posicionales	Desviación del mediastino Dextrocardia Variantes de la normalidad
Lesión miocárdica o infiltración	
Procesos agudos	Isquemia Miocárdica Miocarditis
Procesos crónicos	Hiperpotasemia Miocardiopatías idiopáticas Amiloidosis Tumores miocárdicos Sarcoidosis
Crecimiento Ventricular	Hipertrofia ventricular izquierda Hipertrofia ventrículo derecho Miocardiopatía hipertrófica
Trastorno de la conducción	Bloqueo de rama izquierda Síndrome preexcitación. WPW

Fuente: Braunwald E et al. Braunwald's Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine (2005) (modificado).

1.5.2. Radiografía de Tórax.

La radiografía de tórax (Rx) es el siguiente estudio básico a realizar en la insuficiencia cardiaca. A diferencia del electrocardiograma una Rx de tórax normal no excluye el diagnóstico de IC⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾.

Mant et al en un metaanálisis reciente acerca de la validez de la Rx de tórax patológica en la IC encontró una importante variabilidad de la misma, pero destacando una sensibilidad baja y una especificidad moderadamente alta que superaba a la del electrocardiograma y la determinación de péptidos natriuréticos⁽⁶⁴⁾. **(Tabla 10).**

Tabla 10. Sensibilidad y especificidad de los distintos test diagnósticos en insuficiencia cardiaca.

	Nº pacientes (estudios)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
ECG	4702 (11)	89	56
Rx Tórax: Cualquier anormalidad	2323 (5)	68	83
Rx Tórax: aumento silueta cardiopericardica	2797 (6)	67	76
BNP	4744 (20)	93	74
NT-pro BNP	4229 (16)	93	65

Fuente: Mant J et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care (2009) (modificado).

Los hallazgos de la Rx de tórax en insuficiencia cardiaca son numerosos destacando la cardiomegalia y la congestión venosa pulmonar. Su presencia no debe ser diagnóstica per se y debe interpretarse en el conjunto de datos clínicos y complementarios disponibles⁽⁶⁵⁾.

En situaciones de disnea aguda los signos más característicos de IC en la Rx tórax, como el edema pulmonar o el derrame pleural aumentan su especificidad⁽⁶³⁾.

Podemos afirmar que la utilidad principal de la Rx de tórax en IC es como coadyuvante al resto de examen clínico y complementario básico, con especial interés en situaciones agudas y alternativas diagnósticas (como el pacientes con neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Y lo más importante a recordar es que puede haber una disfunción sistólica significativa sin cardiomegalia en la radiografía de tórax⁽²³⁾.

Hallazgos principales a valorar en la radiografía de tórax de la insuficiencia cardíaca:

- Congestión venosa pulmonar.

Es el signo más característico, traduce un incremento de la presión venosa pulmonar relacionada a su vez con un aumento de la presión de enclavado capilar pulmonar (PCP). Desde el punto de vista radiológico, este aumento de la PCP puede dividirse en tres estadios: estadio I o de redistribución, estadio II o edema intersticial y estadio III o de edema alveolar (Tabla 11).

Tabla 11. Signos radiológicos de los diferentes estadios de la insuficiencia cardíaca.

Estadio I: Redistribución. PCP 13-18 mmHg	Redistribución de los vasos pulmonares Cardiomegalia Engrosamiento del pedículo vascular
Estadio II: Edema intersticial. PCP 18-25 mmHg	Líneas B de Kerley Engrosamiento peribronquial Borrosidad perihiliar Engrosamiento de la cisura interlobar
Estadio III: Edema alveolar. PCP > 25 mmHg	Consolidación Broncograma aéreo Nódulos algodanosos Derrame Pleural

Fuente: Braunwald E et al. Braunwald's Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine (2005) (modificado).

- Índice cardiotorácico.

Se define como la relación entre el diámetro transversal del corazón y el mayor diámetro torácico, por encima de las cúpulas diafragmáticas, medido en una Rx en bipedestación, proyección postero-anterior. Un incremento de la silueta cardíaca es el resultado de una cardiomegalia, aunque a veces puede significar un derrame pericárdico, grasa epicárdica o deficiente técnica radiológica. Se considera aumentada la silueta cuando la relación es mayor del 50%. Para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, un índice cardiotorácico

superior al 50% tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 75-80%. Es necesario que el ventrículo izquierdo aumente su volumen en un 66% para que se detecte una cardiomegalia radiológica ⁽⁶²⁾.

- Derrame pleural.

La presentación más frecuente en IC es de forma bilateral, 70%. Unilateral derecho 25% y solo un 15% unilateral izquierdo. Para que sea visible en proyección lateral precisa al menos 75 mL, y en posteroanterior al menos 175 mL. Cuando aparece de forma aislada, sin otros signos como congestión o aumento del índice cardiorácico y más aún si es unilateral izquierdo, obliga al clínico a considerar otros diagnósticos posibles ⁽⁶⁶⁾.

1.5.3. Análítica básica.

Todos los pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca deben disponer de una analítica básica, tanto al inicio del diagnóstico, como en evolución y seguimiento.

Según la Guía de Práctica Clínica de la ESC 2012, la analítica básica en insuficiencia cardiaca incluye parámetros renales y hematológicos, bioquímica básica con especial interés en la glucosa y perfil hepático y tiroideo.

Cualquier incidencia durante el seguimiento, enfermedades precipitantes o intercurrentes (anemia, diarrea, infección de orina...), o nuevos fármacos o dosis de éstos (AINES, aumento de IECAS...), puede alterar la analítica básica, constituyendo ésta una herramienta valiosa para la detección, tratamiento y pronóstico de la IC ⁽²³⁾.

- Parámetros de función renal.

El parámetro por excelencia para evaluación de la función renal es la creatinina sérica, pero hoy sabemos que constituye una estimación grosera de dicha función, y así valores poco elevados de creatinina pueden corresponderse con funciones renales muy deterioradas, es el caso por ejemplo de los pacientes ancianos, caquéticos o críticos. Para complementar a la creatinina disponemos de la tasa de filtrado glomerular, según la fórmula de Cockcroft-Gault o MDRD, y en casos más específicos y de forma más novedosa la cistatina y el N-GAL. Estos 2 últimos parámetros, presentan una elevación más precoz y fiable que la creatinina en caso de disfunción renal, con marcada utilidad sobre todo en pacientes críticos con IC aguda y son candidatos a sustituirla en el futuro ^{(67) (68)}.

Los mecanismos de alteración de la función renal en la insuficiencia cardiaca son varios, por un lado y de forma aguda, la congestión e isquemia renal por bajo gasto, y por otro de forma crónica, los mecanismos neurohormonales y de nuevo equilibrio hidroelectrolítico además de la potencial toxicidad de los fármacos empleados en la enfermedad (IECAS, ARA II, antialdosterónicos...) ⁽⁶⁹⁾.

La función renal alterada aumenta la mortalidad por IC ⁽⁷⁰⁾. Y existe una relación bidireccional entre ambas, la disfunción renal provoca disfunción cardiaca y a su vez, la alteración de función del corazón desarrolla deterioro renal. Para definir esta relación entre ambos órganos se describió el llamado síndrome cardiorenal, que presenta 5 subtipos y una fisiopatología algo compleja con múltiples mecanismos metabólicos intrincados ⁽⁷¹⁾.

- Anemia (Hemoglobina <13 g/dL en hombres, <12 g/dL en mujeres).

La frecuencia de anemia en la insuficiencia cardiaca varía mucho de unas series a otras, pero en los grandes metanálisis aparece en torno al 35% de los pacientes ^{(72) (73)}. Actúa como precipitante o como patología concomitante o como ambas cosas.

La existencia de anemia en los pacientes con IC, está asociada a un deterioro del grado funcional, a un aumento del riesgo de reingreso hospitalario, y también se identifica como factor independiente de incremento de la mortalidad ⁽⁷²⁾.

Las causas de la anemia en los pacientes con IC son múltiples, las más frecuentes son las anemias espúreas asociadas a hemodilución, la ferropenia y la insuficiencia renal crónica. Los fármacos como anticoagulantes o antiagregantes producen ferropenia, y los IECAS/ARA II tienen un efecto inhibitorio en la síntesis de eritropoyetina. Igualmente existe un componente de anemia por trastorno crónico que responde al carácter inflamatorio de la IC, donde se produce una resistencia en médula ósea a la eritropoyetina ⁽⁷⁴⁾.

No existe un protocolo claro en relación al tratamiento de la anemia en la IC, si bien hasta un 70% de los casos, los pacientes mejorarían con el tratamiento de la misma, aumentando su capacidad funcional e incluso disminuyendo la mortalidad ⁽⁷⁵⁾.

Al formar parte fundamental del estudio que nos ocupa, la relación entre anemia e IC se desarrollará más ampliamente en apartados posteriores.

- Alteraciones iónicas:

Hiponatremia (Sodio<135 mg/dL).

La hiponatremia tiene un significado pronóstico, ya que está relacionada con la severidad de la insuficiencia cardiaca y con su supervivencia. Frente a los pacientes normonatremicos, la supervivencia en los pacientes con sodio menor a 137 mEq/L, está reducida. También es un predictor de mala evolución a corto plazo en pacientes hospitalizados por empeoramiento de su IC ⁽⁷⁶⁾. Cuando la hiponatremia está por debajo de 125 mEq/L, y se debe exclusivamente a la IC, suele corresponderse con estadios terminales de la enfermedad, y se suele acompañar de hiperpotasemia, debido a que el flujo distal es tan bajo que compromete la excreción de potasio.

La utilización de fármacos habituales en IC pueden producir hiponatremia, sobre todo los diuréticos y especialmente los tiazídicos.

Desde el punto de vista clínico, como el desarrollo de la hiponatremia suele ser lento y en paralelo a la progresión de la IC, mientras ésta sea moderada y crónica (120-125 mEq/dL) no suele producir sintomatología o es paucisintomática, en personas ancianas se pueden observar caídas frecuentes e inestabilidad que mejoran al aumentar las cifras de sodio. La hiponatremia severa suele corresponder a estadios muy avanzados de la enfermedad, determina muy mal pronóstico y la clínica predominante es la de IC terminal.

Hipopotasemia (Potasio<3,5 mg/dL).

La hipopotasemia en la IC suele ser leve o moderada y secundaria a toma de diuréticos, igualmente con más frecuencia tiazídicos y de forma dosis-dependiente. El riesgo de padecer hipopotasemia es mayor en las dos primeras semanas de tratamiento.

Lo recomendable siempre es mantener el potasio en cifras entre 4-5 mEq/L. Para ello, y dado que el efecto del tratamiento diurético en la IC es fundamentalmente sintomático y las alteraciones iónicas son dependientes de dosis, la mejor estrategia para prevenir la hipopotasemia es utilizar los diuréticos el mínimo tiempo posible y a la dosis mínima eficaz.

Hiperpotasemia (Potasio >5,5 mg/dL).

Desde el inicio de tratamiento concomitante para la insuficiencia cardiaca con IECAS/ARA II y antialdosterónicos, todos ellos con efecto de retención de potasio, la hiperpotasemia se ha convertido en un problema frecuente en los pacientes con IC. Su presencia determina un aumento de la mortalidad y del riesgo de hospitalización⁽⁷⁷⁾.

El uso de antialdosterónicos (Espironolactona, Eplerenona) en la terapia de primera línea para pacientes con IC con disfunción sistólica, es con mucho la primera causa de hiperpotasemia. En los tres estudios fundamentales con antialdosterónicos (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) se observaron incrementos significativos en la incidencia de hiperpotasemia^{(78) (79) (80)}.

Los factores que se asocian al desarrollo de hiperpotasemia, entre los pacientes tratados con antialdosterónicos son numerosos e incluyen: edad, severidad de la IC, diabetes, deterioro de la función renal, depleción de volumen, hiperpotasemia previa al tratamiento, altas dosis y uso combinado de IECAS y ARA-II, uso concomitante de betabloqueantes, suplementos de potasio, AINES e incluso utilización de remedios de herboristería.

De todos, la insuficiencia renal es con mucho el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperpotasemia, se estima que el 15% de los pacientes con IC desarrollan hiperpotasemia, y que este porcentaje aumenta claramente al seleccionar los pacientes con creatinina elevada, de forma que aparece hiperpotasemia en el 35% de los pacientes con creatinina basal >1.5 mg/dL y en el 63% de los pacientes con creatinina basal >2.5 mg/dL⁽⁷⁷⁾.

Como ya hemos mencionado resulta fundamental la monitorización de función renal e iónica en los pacientes con insuficiencia cardiaca, en especial en relación a cifras de potasio e inicio y seguimiento de tratamiento con inhibidores de la aldosterona.

Actualmente existen resinas de intercambio iónico para reducir de forma profiláctica, la incidencia de hiperpotasemia en los pacientes con IC, toma de antialdosterónicos e insuficiencia renal, estudio principal PEARL-HF, pero aun precisan de más resultados concluyentes para demostrar su aplicabilidad en la práctica clínica⁽⁸¹⁾.

- Perfil glucémico.

Las determinaciones básicas en el perfil glucémico de la insuficiencia cardiaca serán la glucosa sérica y la hemoglobina glicosilada. A partir de estos valores se seguirán los algoritmos diagnósticos habituales para la detección de diabetes y prediabetes según las recomendaciones internacionales⁽⁸²⁾.

Como ya hemos mencionado, la importancia de la diabetes radica en que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar IC (2,5 veces en hombres, 5 veces más en mujeres), que representa una entidad etiológica de la misma, tanto de forma concomitante a otras causas o factores de riesgo como de forma aislada, en la llamada miocardiopatía diabética. Y que confiere un perfil pronóstico desfavorable al paciente con insuficiencia, los pacientes diabéticos y con IC ingresan más y se mueren más.

Es importante un buen control en pacientes diabéticos a través de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), se ha descrito que un aumento del 1% de HbA1c está asociado a un aumento del 8% del riesgo de desarrollar IC^{(83) (84)}.

- Hiperuricemia (Ácido úrico > 8,4 mg/dL).

La hiperuricemia ocurre igualmente de forma frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca, ligada principalmente a la toma de diuréticos de forma prolongada. Los diuréticos de asa y tiazídicos son los que más frecuentemente se asocian a hiperuricemia y el efecto es dosis-dependiente. La hiperuricemia también es reflejo de un aumento del stress oxidativo presente en los pacientes con IC, secundario entre otras, a una actividad aumentada de la enzima xantina oxidasa. Esta característica del ácido úrico como marcador de estrés oxidativo le confiere valor pronóstico y así se ha descrito la hiperuricemia como predictor independiente de supervivencia en pacientes con IC⁽⁸⁵⁾.

Dado la baja progresión hacia insuficiencia renal inducida por la hiperuricemia y los efectos tóxicos de los inhibidores de la xantina oxidasa, hasta ahora no había indicación de tratamiento en pacientes con IC e hiperuricemia asintomática. No obstante, dados sus datos pronósticos, con evidencia de un aumento de supervivencia en pacientes con hiperuricemia tratados con Alopurinol⁽⁸⁶⁾, es posible que en un futuro no muy lejano utilicemos estos fármacos también en pacientes asintomáticos.

- Hipoalbuminemia.

La hipoalbuminemia en un paciente con IC es frecuente (18-25% de los casos), pero sus causas no son bien conocidas.

Su presencia puede estar reflejando otros trastornos asociados o independientes, como una insuficiencia hepática, nefropatía pierde proteínas, enteropatías pierde proteínas, pérdidas hacia el tercer espacio, desnutrición y otras.

Independientemente de una causa secundaria, la hipoalbuminemia está asociada a un peor pronóstico en enfermedades crónicas, como sucede en estadios avanzados de la insuficiencia renal o el cáncer.

La hipoalbuminemia en pacientes con IC (con disfunción sistólica) se asoció a un aumento de la mortalidad. Las cifras bajas de albúmina curiosamente no parecen estar claramente asociadas al estado nutricional, y si a los marcadores de inflamación (proteína C reactiva), a la hemodilución y a la función hepática⁽⁸⁷⁾.

- Perfil hepático.

En la insuficiencia cardíaca es frecuente la elevación de las enzimas hepáticas pero generalmente son aumentos de pequeña magnitud y no se encuentran asociadas a enfermedad hepática clínica. El mecanismo de daño hepático, es similar al renal, principalmente por congestión o reducción de flujo. Su expresión clínica más frecuente es el hígado de estasis pero a medida que avanza el cuadro de IC pueden producirse también cuadros de hepatitis isquémica, hígado de shock o incluso cirrosis cardial.

La repercusión de las alteraciones enzimáticas hepáticas en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca no es aun bien conocida.

Datos del estudio CHARM con 2679 pacientes afectados de IC, encontraron la elevación de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total como la alteración del perfil hepático más frecuente, siendo los valores de bilirrubina el doble en pacientes con función sistólica deprimida que en pacientes con función sistólica preservada, en el análisis multivariante la bilirrubina fue un predictor de muerte cardiovascular y de hospitalización por IC⁽⁸⁸⁾.

La Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT) también aparece elevada con frecuencia en los pacientes con disfunción cardíaca y también parece tener un valor pronóstico asociado. Los

niveles de GGT se correlacionan con IC más severa, mayor mortalidad y mayor necesidad de trasplante cardiaco, sobre todo en casos de IC moderada o evolucionada ⁽⁸⁹⁾.

No obstante, en un paciente con insuficiencia cardiaca que presenta alteración de las transaminasas, además de las alteraciones descritas, deben siempre considerarse otras posibles causas como la toxicidad por fármacos, hepatitis víricas, etc.

- Perfil lipídico.

La dislipemia y en consecuencia la alteración del colesterol constituye un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) clásico.

Sin embargo el papel nocivo de la alteración del colesterol en la insuficiencia cardiaca no está claro. Es más, parece que la hipocolesterolemia es un factor asociado a peor pronóstico en la IC con función sistólica deprimida, y peor aún si el paciente está tratado con estatinas ⁽⁹⁰⁾.

No conocemos bien la causa de este hecho, se postula un mal pronóstico asociado per se a la hipocolesterolemia o más bien asociado a una debilidad generalizada de los pacientes con IC avanzada (caquexia, malnutrición, disfunción hepática...).

Dos grandes estudios en pacientes con IC moderada y disfunción ventricular (FE <40%), el estudio CORONA ⁽⁹¹⁾ realizado en pacientes con cardiopatía isquémico, y el estudio GISSI-HF ⁽⁹²⁾ no seleccionados por la etiología, mostraron que no es útil iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con IC y fracción de eyección disminuida.

Por lo tanto, actualmente no está indicado iniciar tratamiento con estatinas en pacientes con IC moderada-grave y FE < 35%, independiente de la etiología (Nivel de evidencia IB). Se sugiere continuar la terapia si la consumían previamente al diagnóstico ⁽²³⁾.

- Perfil tiroideo.

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica, está indicado realizar un análisis de hormonas tiroideas a los pacientes con insuficiencia cardiaca ⁽²³⁾.

El hipertiroidismo está asociado a la aparición de IC en relación mayoritariamente a la presencia de fibrilación auricular (probable mecanismo de taquimiocardiopatía), y en la mitad de los casos en ausencia de cardiopatía estructural. Un 6% de los pacientes

hipertiroides tienen IC, el control del ritmo con betabloqueantes y el tratamiento antitiroideo resuelve con frecuencia los síntomas y la posible disfunción ventricular⁽⁹³⁾.

El hipotiroidismo por su parte puede producir IC con síntomas de astenia y disnea, ligados a una disminución de la contractilidad, gasto cardiaco y frecuencia cardiaca, pero de forma mucho menos frecuente que el hipertiroidismo. El tratamiento con hormona tiroidea también resuelve la mayoría de los casos⁽⁹⁴⁾.

Las alteraciones subclínicas no se han asociado al desarrollo de insuficiencia cardiaca⁽⁹⁵⁾. La utilidad principal de la determinación tiroidea es precisamente su potencial tratamiento curativo.

1.5.4. Biomarcadores. Péptidos natriuréticos.

La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo en el que influye no sólo la lesión o disfunción cardiaca inicial y la eventual sobrecarga hemodinámica que conlleva, sino también una compleja respuesta neurohormonal, inflamatoria y bioquímica con efectos tanto a nivel cardiaco como en la periferia. A medida que se ha ido profundizando en el conocimiento de esta compleja situación, se han ido documentando un sinnúmero de sustancias biológicas como enzimas, proteínas, hormonas, marcadores genéticos y otras sustancias activas que o bien se muestran elevadas en la IC o bien se ha visto guardan relación con la progresión o el pronóstico de la enfermedad. A estas sustancias se las conoce con el nombre genérico de biomarcadores.

Dada su enorme variedad y producción científica en los últimos años, los biomarcadores se han intentado clasificar según características comunes en varios grupos: neurohormonas, marcadores de daño o lesión miocárdica, marcadores de estrés miocárdico, de inflamación, de estrés oxidativo...entre otros. Muchos de los llamados hoy biomarcadores coinciden con parámetros del análisis básico de estos pacientes que pueden aportar valiosa información pronóstica, por ejemplo la hemoglobina o el ancho de distribución eritrocitaria para la anemia como veremos más adelante en este trabajo.

Los biomarcadores más relevantes y validados para el diagnóstico de la IC son los conocidos como péptidos natriuréticos que por sus características pertenecen tanto al grupo de neurohormonas como al grupo de marcadores de estrés miocárdico.

Son secretados fundamentalmente en aurícula izquierda (ANP) y en ventrículo izquierdo (BNP) como un mecanismo compensador ante una sobrecarga de presión intracavitaria, por lo que sus concentraciones están aumentadas en pacientes con IC y en otras cardiopatías estructurales como alteraciones valvulares o del ritmo como la fibrilación auricular. La edad, el deterioro de la función renal y afecciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son causas de elevación de los péptidos natriuréticos, mientras que el tratamiento con diuréticos, betabloqueantes e inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona disminuyen sus niveles plasmáticos. Estos péptidos, sobre todo el péptido natriurético tipo B y la fracción N-terminal de su pro-péptido (NT-proBNP), son los biomarcadores más bien establecidos en la práctica clínica actual. Han demostrado ser útiles en una amplia gama de situaciones de IC ⁽⁹⁶⁾, desde el cribado de sujetos asintomáticos con riesgo de desarrollar IC ⁽⁹⁷⁾ o la evaluación de pacientes con disnea que se presentan en el servicio de urgencias ⁽⁹⁸⁾, ⁽⁹⁹⁾, hasta la estratificación del pronóstico de la IC aguda y crónica ⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾ ⁽¹⁰²⁾ e incluso han sido utilizados para guiar el tratamiento de acuerdo con sus niveles circulantes ⁽¹⁰³⁾.

Se ha estudiado numerosos puntos de corte para ambos péptidos, los recomendados en la actualidad por la guía de práctica clínica de la ESC son: para los pacientes con inicio agudo o empeoramiento de los síntomas, el punto de corte de exclusión óptimo es 300 pg/mL para el NTproBNP y 100 pg/mL para el BNP. En los pacientes que presentan formas no agudas (crónicas/ambulatorias), el punto de corte de exclusión óptimo es 125 pg/mL para el NT-proBNP y 35 pg/mL para el BNP. La sensibilidad y la especificidad del BNP y el NT-proBNP en el diagnóstico de la IC son menores en los pacientes no agudos ⁽²³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾ ⁽¹⁰⁵⁾ ⁽¹⁰⁶⁾.

En el diagnóstico de la IC aguda en urgencias, según el Breathing Not Properly Multinational Study ⁽⁹⁸⁾, un BNP <100 pg/mL hacía el diagnóstico de IC muy improbable y un BNP <50 pg/mL mostraba un VPN del 96%, resultados similares se obtuvieron para el NT-proBNP en el estudio PRIDE ⁽⁹⁹⁾.

En IC crónica, según el estudio Val-HeFT ⁽¹⁰¹⁾ un aumento de 500 pg/mL por encima de los niveles basales de NT-proBNP comportó un incremento del 3,8% en la mortalidad y del 3% en la hospitalización por IC en pacientes con IC moderada. En el análisis multivariado, el NT-proBNP se mostró superior en cuanto a valor pronóstico, a variables como la edad, la clase funcional, la dilatación ventricular o la disfunción renal. Por otra parte, también en pacientes con IC más avanzada, como los estudiados en el estudio COPERNICUS ⁽¹⁰²⁾, los niveles de NT-

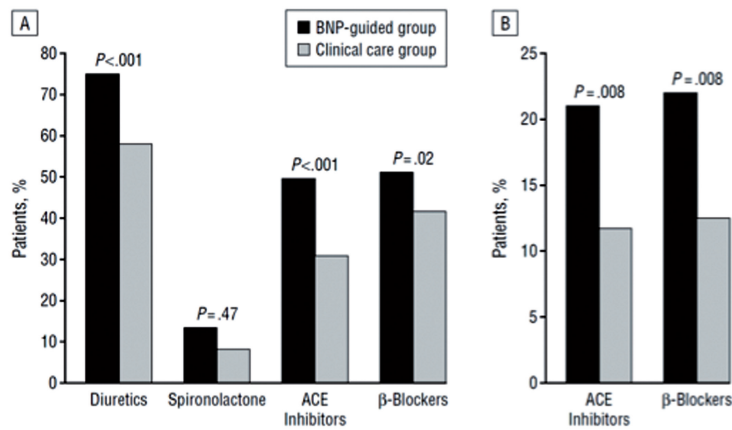
proBNP fueron un potente predictor de mortalidad a 1 año (OR 2,7) y del objetivo combinado muerte por cualquier causa u hospitalización por IC (OR 2,4).

En el seguimiento un descenso de los niveles de péptido predice menos hospitalizaciones o muertes, mientras que un incremento de los mismos predice una mayor probabilidad de estos eventos adversos ^{(107), (108)}. La estrategia óptima en relación a la frecuencia con que deben realizarse las determinaciones de BNP o NT-proBNP en el seguimiento de pacientes con IC crónica está aún por determinar. Parecería adecuado para el paciente estable, un control semestral o incluso anual, y para el paciente que sufre una descompensación (clínica o con incremento del péptido natriurético superior al 30%) podría ser apropiado realizar un control del péptido tras reajustar el tratamiento, aproximadamente a las 1-2 semanas ⁽¹⁰⁹⁾, y luego de forma transitoria cada 3 o 6 meses hasta que el paciente se encuentre de nuevo en situación estable.

Y en la evaluación de la respuesta al tratamiento médico realizado y de la progresión de la enfermedad, los péptidos natriuréticos son los únicos biomarcadores que han demostrado utilidad, aunque no sin discrepancias en los resultados. Ninguno de los grandes estudios realizados al respecto resultó positivo en cuanto a su objetivo primario ^{(110) (111) (112) (113)}, pero un reciente metaanálisis sugiere que el tratamiento guiado por los valores de péptidos natriuréticos tipo B reduce la mortalidad por todas las causas, especialmente en pacientes más jóvenes de 75 años ⁽¹⁰³⁾ (**Figura 5**). No obstante, este resultado podría estar supeditado a la optimización de los tratamientos que han demostrado prolongar la supervivencia en IC y son necesarios más estudios concluyentes para determinar el valor específico de los péptidos en la disminución de morbi-mortalidad en seguimiento.

Es importante tener en cuenta siempre en la interpretación clínica de los niveles plasmáticos de BNP o NT-proBNP, que estos puede verse afectados por diversos factores, por ejemplo parece que existe una relación inversa entre el índice de masa corporal y los niveles de péptidos natriuréticos y, sobre todo, la presencia de insuficiencia renal, que condiciona un incremento muy importante en las cifras plasmáticas de ambos péptidos (especialmente NT-proBNP) No obstante en ambos tipos de pacientes, los niveles peptídicos continúan teniendo valor pronóstico.

Figura 5. Tratamiento guiado por valores de péptido natriurético en pacientes con insuficiencia cardíaca.



Pacientes que tuvieron un ajuste del tratamiento médico. A) Porcentaje de pacientes que tuvieron un incremento en las dosis de medicación. B) Cambio en el porcentaje de pacientes que alcanzó las dosis diana. ACE: angiotensin-converting enzyme; BN: B-type natriuretic peptide. Porapakham P et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Arch Intern Med (2010).

Recientemente, disponemos además de muy buenos resultados en el diagnóstico de disnea aguda para otro péptido, el fragmento medio-regional de proANP (MR-proANP) ⁽²³⁾ ⁽¹¹⁴⁾. Datos del estudio GISSI en este péptido mostraron relación muy significativa con el pronóstico ⁽¹¹⁵⁾, mejorando la estratificación frente a un modelo con parámetros clínicos y NTproBNP y presentando una asociación significativa con la mortalidad en relación a los cambios en el tiempo del marcador ⁽¹¹⁶⁾.

1.5.5. Ecocardiografía.

La ecocardiografía es la técnica de imagen de primera elección en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca por su precisión, disponibilidad, portabilidad, seguridad y bajo coste.

En las guías clínicas actuales, el ecocardiograma junto con el electrocardiograma son las técnicas más útiles en el paciente con sospecha de IC. La realización de un ecocardiograma en estos pacientes como test diagnóstico tiene una recomendación clase I con nivel de evidencia C ⁽²³⁾.

La ecocardiografía proporciona información sobre la anatomía cardíaca (volúmenes, grosores, geometría, masa, válvulas, pericardio) y sobre la función (contractilidad, diástole, presiones de llenado, función valvular, presión de arteria pulmonar etc.).

- Evaluación de la función sistólica.

La valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es importante en los pacientes con insuficiencia cardiaca no sólo por su indiscutible valor pronóstico (a menor FE, peor supervivencia) sino porque diferencia dos grupos de pacientes con IC en los que los distintos tratamientos no han demostrado la misma efectividad hasta la fecha: FEVI deprimida (ICFSD) y FEVI preservada (ICFSP). En este sentido debe reseñarse, que una $FEVI \leq 35\%$ pertenece claramente al grupo de FSD y una $FE > 50\%$ pertenece claramente el grupo de FSP, mientras que existe una zona gris con FEVI 35-50% en la que debe individualizarse, no obstante en la mayoría de los casos, sobre todo si la FEVI es $< 45\%$ deben considerarse en el grupo de fracción deprimida⁽²³⁾.

El método ecocardiográfico más recomendado para determinar la FEVI es el método apical biplano de discos (Simpson modificado), aconsejándose el uso de contraste para mejorar el borde endocárdico en aquellos casos en los que la calidad de la imagen sea subóptima.

Hay que tener en cuenta que la FEVI no es un índice de contractilidad ni puede equipararse al volumen eyectivo, y así sus valores estarán influenciados por volúmenes, precarga, postcarga y función valvular. De forma que hay pacientes que pueden mantener el volumen de eyección a través de la dilatación ventricular y tener una fracción de eyección deprimida y otros que presentan volúmenes de eyección reducidos con fracción de eyección conservada, como en el caso de la hipertrofia de VI o insuficiencia mitral. Todo esto hace imprescindible la valoración de la FEVI no de forma aislada, sino dentro del contexto clínico individual de cada paciente.

Los métodos de Teichholz (también muy usado en la práctica clínica) y de Quiñones también suponen un acercamiento a la medida de la FEVI, pero presentan como principal limitación que pueden ser imprecisos, especialmente en pacientes con alteraciones de la contractilidad segmentaria. El índice de contracción de la pared del ventrículo izquierdo igualmente puede ser una alternativa aceptable a la FEVI, pero su uso no es generalizado.

Otros índices de función sistólica incluyen la excursión sistólica del anillo aurículo ventricular, velocidades sistólicas por Doppler tisular, y las medidas de deformación (strain y strain rate). La medida de la deformación es más sensible que la FEVI para detectar pequeños cambios en la función sistólica del ventrículo izquierdo, sin embargo, aspectos referentes a la

reproducibilidad y estandarización de estas medidas hace que actualmente tampoco sean de uso clínico rutinario.

Y por último y según todas las recomendaciones internacionales, la ecocardiografía tridimensional, cuando se encuentra disponible y la calidad de la imagen es adecuada, sí que ha demostrado ser superior en la cuantificación de los volúmenes ventriculares y el cálculo de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

- Evaluación de la función diastólica.

La disfunción diastólica es una consecuencia fisiológica de la alteración del llenado del ventrículo izquierdo que conlleva un aumento de las presiones de llenado. La presencia de alteración de la relajación, del llenado, la distensibilidad o la rigidez indican cambios en la función cardíaca diastólica.

Su evaluación resulta más compleja que la de los parámetros sistólicos (cuyo principal atributo es la contractilidad) y con frecuencia los valores normales de los índices de disfunción diastólica están muy influenciados por la edad, frecuencia cardíaca y superficie corporal. Ningún parámetro por sí sólo es suficientemente preciso y reproducible para realizar de forma aislada el diagnóstico de disfunción diastólica. Y el estudio de la misma, deberá incluir diferentes y combinados parámetros de valoración funcional y una evaluación estructural conjunta (hipertrofia ventricular, dilatación de aurícula izquierda etc).

Llenado mitral.

La valoración del llenado ventricular mediante el estudio del flujo transmitral por Doppler pulsado un corte apical 4 cámaras es la exploración fundamental en el estudio de la función diastólica y valoración de las presiones de llenado.

En condiciones normales, la morfología del llenado ventricular muestra dos ondas de velocidades pico muy variables, la primera llamada onda E se produce durante la fase de llenado rápido y la segunda onda A corresponde a la contracción auricular.

Son muchos los factores que han demostrado tener una relación con el flujo transmitral actuando sobre la vía común del gradiente auriculoventricular.

La onda E aumenta por la precarga, la relajación, la bradicardia, la regurgitación mitral y el gasto cardiaco elevado; por contra el descenso de la precarga, la alteración de la relajación y la taquicardia tienden a disminuirla.

La onda A aumenta con la contractilidad auricular, la taquicardia, la postcarga y la alteración de la relajación; y se reduce con la mala distensibilidad ventricular, la bradicardia y el déficit contráctil auricular.

Es necesario determinar la velocidad pico de la onda de llenado mitral precoz (E), velocidad pico de la contracción auricular (A), relación E/A, tiempo de deceleración de la onda E, y tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT). Los patrones de llenado mitral nos permiten graduar la severidad de la disfunción diastólica en conjunto con el resto de índices (**Tabla 12**).

Tabla 12. Clasificación de los patrones de llenado mitral según la alteración de los parámetros ecocardiográficos diastólicos.

	<i>Normal</i>	<i>Ligera (Alteración de la relajación)</i>	<i>Moderada (Pseudonormal)</i>	<i>Severa (Restricción reversible)</i>	<i>Severa (Restricción fija)</i>
Relajación del VI	Normal	-	-	-	-
Presión de AI	Normal	Normal			
E/A mitral	≥ 0.8	< 0.8	0.8 - 2	≥ 2	≥ 2
TD (ms) mitral	< 220	> 220	160 - 220	< 160	< 160
DTI $e'_{sep}; e'_{lat}$ (cm/s)	$\geq 8; \geq 10$	$< 8; < 10$	$< 8; < 10$	$< 8; < 10$	$< 8; < 10$
Emitral/e'_{lat}	< 8	< 8	$\geq 8; - 12$	> 12	> 12
Flujo vena pulmonar	PVS $>$ PVD	PVS $>$ PVD	PVS $<$ PVD	PVS $<$ PVD	PVS $<$ PVD
Duración onda A pulmonar – onda A mitral (ms)	< 30	< 30	≥ 30	≥ 3	≥ 30

En la disfunción diastólica leve o **alteración de la relajación** se produce un descenso de la velocidad pico de la onda E con un aumento de la onda A, un descenso de la relación E/A y una prolongación del tiempo de deceleración y del IVRT.

Al progresar la disfunción diastólica y aumentar las presiones de llenado, se produce un aumento de la presión de la AI y aumenta la velocidad pico de la onda E dando lugar al **patrón pseudonormal**. Para diferenciarlo del patrón normal es útil la realización de la maniobra de Valsalva ya que no cambiará la relación E/A en el corazón normal y en la disfunción diastólica se producirá una disminución de esa relación, o bien el análisis conjunto del flujo de venas pulmonares.

Cuando la disfunción diastólica es severa, la presión de la AI está elevada de forma importante y aparece un **patrón de llenado restrictivo** que se caracteriza por una relación $E/A > 2$ y un tiempo de deceleración y un tiempo de relajación isovolumétrica acortados. Si se producen variaciones con la maniobra de Valsalva, el patrón se considera restrictivo reversible; en caso contrario sería irreversible y se correspondería con el grado más severo de disfunción diastólica.

El patrón de llenado mitral predice la presencia de disfunción diastólica y aumento de las presiones de llenado en pacientes con fracción de eyección deprimida, siendo su valor mucho menor cuando la FEVI es $> 50\%$ ⁽¹¹⁷⁾. Esta discrepancia puede ser explicada por la dependencia entre la velocidad de la onda E y la presión de la AI y relajación del VI. En pacientes con FEVI deprimida, la relajación está predicablemente alterada y la velocidad pico de la onda E y la relación E/A dependen fundamentalmente de la presión de la AI. Sin embargo, en pacientes con FEVI conservada, la relajación del VI se altera de forma variable, y la velocidad de la onda E sigue dependiendo tanto de la relajación del VI como de la presión de la AI.

La edad, la taquicardia sinusal, los defectos de conducción y la insuficiencia mitral pueden actuar como factores de confusión añadidos y alterar el patrón de llenado mitral independientemente de la disfunción diastólica existente.

Flujo de venas pulmonares.

En condiciones normales es trifásico con una onda sistólica (PVS), una onda diastólica (PVD) y una onda retrógrada auricular (PVAR). La onda PVD predomina en jóvenes y disminuye con la edad, de forma análoga a la velocidad pico de la onda E del flujo transmitral. El flujo de venas pulmonares se altera por una relajación anormal del VI o por un aumento de la presión de la AI. Cuando se produce un aumento de la presión de la AI, la PVS disminuye y la PVD aumenta. Además, al aumentar la presión telediastólica del VI (PTDVI) se produce un aumento de la velocidad pico y duración de la PVAR mientras que simultáneamente se acorta la duración de la onda A en el flujo transmitral. La diferencia de duración de la PVAR y la onda A mitral se correlaciona directamente con la PTDVI ⁽¹¹⁷⁾. Una diferencia de la duración de la PVAR y la onda A en el flujo transmitral > 30 ms se ha demostrado como predictor de una PTDVI elevada, incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada.

Doppler tisular del anillo mitral.

Se analiza la velocidad con doppler tisular (DTI) del anillo mitral septal y lateral en el plano apical cuatro cámaras. Típicamente se miden las velocidades pico sistólicas (s'), diastólica precoz (e') y auricular (a'). La velocidad pico de la onda e' permite evaluar la relajación miocárdica. Un valor de e' normal (septal ≥ 8 cm/s, lateral ≥ 10 cm/s, o la media del septo y lateral ≥ 9 cm/s) es infrecuente en un paciente con IC. La relación E/e' se correlaciona con las presiones de llenado del VI. De esta forma la evidencia de disfunción diastólica puede determinarse por una disminución de la e' o un aumento de la relación E/e' , o una combinación de estos parámetros. La presencia de al menos dos medidas alteradas y/o fibrilación auricular, aumenta la probabilidad del diagnóstico.

La utilidad de la E/e' para predecir las presiones de llenado del VI se ha demostrado tanto en pacientes con FSD como con FSP si bien algunos datos sugieren que dicha correlación es menor en la ICFSP. En estos pacientes se ha descrito una mejor correlación si se utiliza la e' lat. Cuando existen alteraciones de la contractilidad segmentaria se recomienda utilizar la media de las velocidades septal y lateral (e' media) siendo predictor de una presión de AI elevada un valor >13 .

Cuando existe valvulopatía mitral (estenosis, insuficiencia, calcificación del anillo o prótesis) se puede alterar la velocidad de la onda e' , no siendo útil para predecir las presiones de llenado en estos casos. En la pericarditis constrictiva se produce una relación inversa entre la relación E/e' y la presión de la AI, y hay que valorarlo con precaución si se sospecha constricción. También la correlación es peor en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

- Evaluación de la Aurícula izquierda.

El tamaño de la aurícula izquierda (AI) aumenta proporcionalmente al aumento de la presión de la misma y puede valorarse como un marcador de elevación crónica de la presión diastólica del VI. De esta forma la dilatación auricular izquierda es el hallazgo anatómico de mayor importancia para implicar al VI en la causa de la disnea de un paciente, y al contrario, cuando el tamaño de la AI es normal hay que reconsiderar el diagnóstico de IC. Además, el tamaño de la AI ha sido identificado como un factor predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos⁽¹¹⁸⁾. En las guías se recomiendan las determinaciones de volumen

de la AI más que las dimensiones lineales ya que permiten una valoración más precisa del tamaño auricular real. De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía ⁽¹¹⁹⁾, el tamaño de la AI se mide al final de la sístole ventricular, cuando su cavidad tiene la mayor dimensión. Se recomienda calcular el volumen mediante el método de Simpson o el método de área-longitud, para lo cual será necesario la valoración en plano apical biplanar (4 y 2 cámaras), así como indexar el tamaño de la AI según la superficie corporal.

En la práctica clínica diaria, sin embargo, la determinación del volumen de la AI no se realiza de forma rutinaria y a menudo las medidas disponibles son las lineales, diámetro anteroposterior en plano paraesternal eje largo y área en plano apical 4 cámaras.

- Evaluación del Ventrículo derecho y la presión pulmonar.

La función del ventrículo derecho (VD) es un factor pronóstico independiente en los pacientes con IC. Se ha demostrado que los pacientes con disfunción del VD y presión sistólica pulmonar normal presentan un pronóstico similar a aquellos con hipertensión pulmonar y función sistólica de VD normal. Sin embargo, el pronóstico empeora significativamente si presentan ambas entidades, hipertensión pulmonar y disfunción de VD. La valoración del VD mediante ecocardiografía es compleja debido a su morfología y mayor trabeculación que dificulta una correcta delineación del borde endocárdico. La aproximación cuantitativa más utilizada en ecocardiografía es la medida del TAPSE (excursión sistólica del anillo tricúspide), que valora el desplazamiento de la válvula tricúspide hacia el vértice VD. La medida se realiza a través del modo M en plano apical, sobre el anillo tricúspideo lateral, cuantificando el movimiento sistólico de éste. Un TAPSE mayor a 14 mm, se ha descrito como un factor pronóstico añadido a la clase funcional, la función del VI y la función diastólica ⁽¹²⁰⁾. Sus principales limitaciones son que únicamente proporciona información sobre el acortamiento longitudinal, que la disfunción del VI puede producir alteraciones en el TAPSE independientemente de la fracción de eyección del VD, y que es un parámetro dependiente de la sobrecarga de volumen.

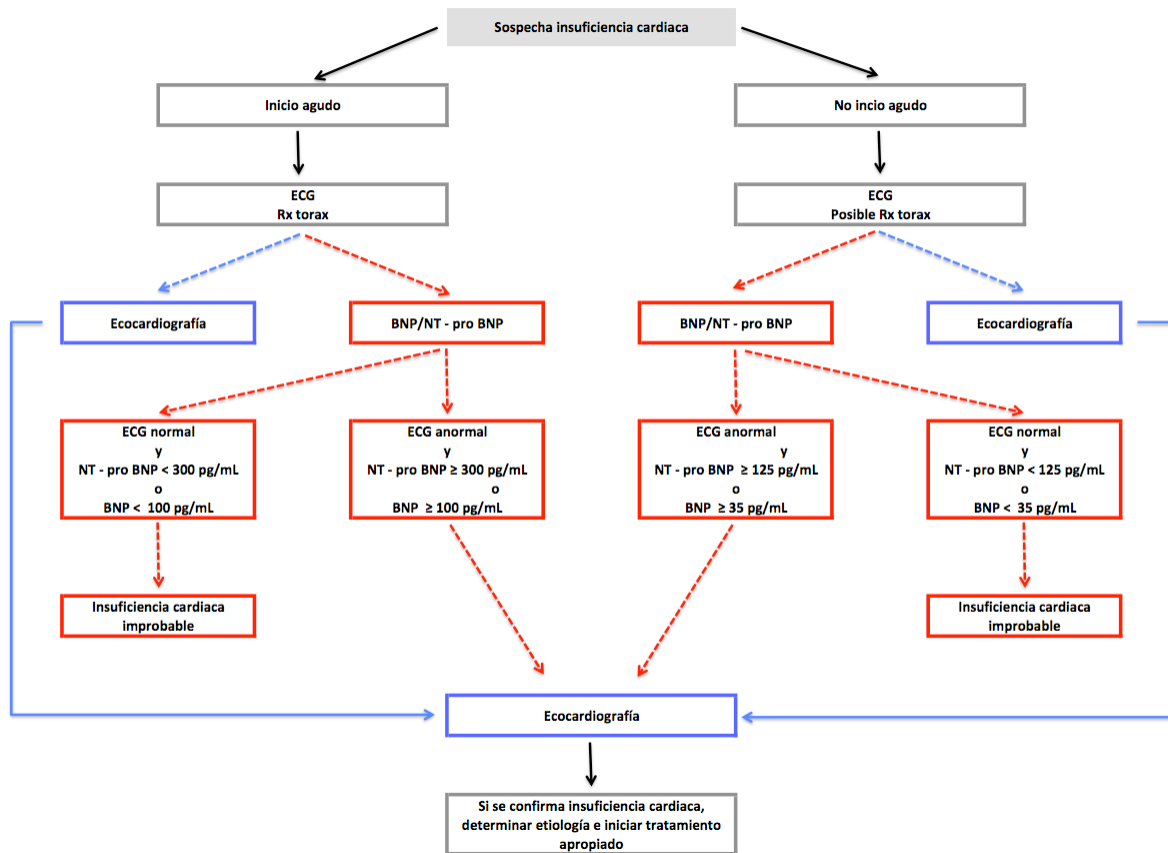
Los pacientes con IC y aumento de las presiones pulmonares venosas con frecuencia presentan elevación de la presión arterial sistólica pulmonar. La técnica para determinarla es mediante la medida con Doppler continuo de la velocidad pico del flujo de insuficiencia

tricúspide que permite estimar el gradiente de velocidad pico instantánea entre el ventrículo derecho (VD) y la aurícula derecha (AD) mediante la ecuación de Bernoulli. Si se le suma la estimación de la presión de la AD, obtenemos la presión sistólica pico del VD que equivale a la presión sistólica de la arteria pulmonar en ausencia de obstrucción en el tracto de salida del VD. La estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar es de utilidad en pacientes con IC descompensada ya que nos va a permitir sobre todo estimar el grado de congestión venosa y valorar la respuesta al tratamiento.

En los pacientes con IC que lo precisen, la valoración más exhaustiva del VD precisará de la realización de una resonancia magnética cardiaca; así como la estimación exacta de las presiones y resistencias pulmonares quedará relegada a la realización de un estudio hemodinámico mediante cateterismo cardiaco derecho (técnicas “gold standard”, ver apartados posteriores).

Siguiendo las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica de ESC 2012, una vez descritas las pruebas básicas para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, se propone el siguiente algoritmo diagnóstico. **(Figura 6).**

Figura 6. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca. Guía Práctica Clínica ESC 2012 (modificado).



Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca. Guías Práctica Clínica ESC 2012. Dos estrategias, primero realización de ecocardiografía (en azul) o primero determinación de péptidos natriuréticos (en rojo).

1.5.6. Pruebas no invasivas adicionales.

- Resonancia magnética cardiaca.

La aportación de la resonancia magnética (RM) cardiaca en el estudio de los pacientes con insuficiencia cardiaca se basa en su capacidad de caracterización tisular, además de la cuantificación exacta y reproducible de la masa, volúmenes cardiacos y función ventricular. Además nos permite realizar estudios de inducción de isquemia y viabilidad.

Por tanto será de máxima utilidad en aquellos pacientes sin datos concluyentes, deficiente ventana ecocardiográfica, sospecha de etiología específica o necesidad de toma de algunas decisiones terapéuticas (como el implante de dispositivos según la fracción de eyección).

La RM cardiaca está especialmente indicada en la identificación de patologías inflamatorias e infiltrativas. También ante la sospecha de miocardiopatías, arritmias, tumores cardiacos y patología pericárdica, y es la técnica de imagen de elección en pacientes con cardiopatías congénitas complejas⁽²³⁾.

Sus principales limitaciones incluyen su baja disponibilidad, contraindicación si existen implantes metálicos, lo que incluye dispositivos intracardiacos como marcapasos o desfibriladores (aunque con avances en los últimos equipos disponibles), y su coste. También la presencia de arritmias limita su precisión. La claustrofobia así como la intolerancia al decúbito prolongado son una limitación importante. Los estudios con gadolinio (agente de contraste extracelular) están contraindicados en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 mL/min/m² por la posibilidad de producir fibrosis nefrogénica sistémica.

-Tomografía computerizada multidetector.

La principal indicación de la tomografía multidetector en pacientes con insuficiencia cardiaca es el estudio no invasivo de la anatomía coronaria, sobre todo en aquellos con probabilidad baja-intermedia en los que se quiere descartar la etiología isquémica como causa de disfunción ventricular.

Dada su alta sensibilidad y valor predictivo negativo es de gran utilidad para descartar la presencia de enfermedad coronaria obstructiva y por tanto seleccionar mejor a aquellos pacientes con IC que se beneficiarían de un estudio invasivo⁽¹²¹⁾.

El desarrollo de nuevos algoritmos permite actualmente calcular de forma precisa la FEVI y FEVD, así como los volúmenes ventriculares⁽¹²²⁾. Si bien no es la indicación principal, podría ser de utilidad en aquellos pacientes con mala ventana ecocardiográfica en los que está contraindicada la realización de una resonancia magnética. En estos pacientes con una única exploración se obtendría información sobre anatomía coronaria, cardiaca y función sistólica.

Sus principales limitaciones son que conlleva radiación y que requiere que el ritmo cardiaco sea regular con frecuencia cardiaca en torno a 60-70 lpm.

- Otras:

Ecocardiografía transesofágica; no constituye una exploración diagnóstica de rutina en la IC, indicada en pacientes con ventana acústica tratorácica inadecuada como

alternativa a la RM cardiaca, cuando ésta no pueda realizarse o no se encuentre disponible. Su principal valor es en la evaluación de pacientes con valvulopatías complejas (especialmente mitral o portadores de prótesis valvulares), en sospecha de endocarditis, y en determinados pacientes con cardiopatías congénitas⁽²³⁾.

Ecocardiografía de estrés; puede usarse estrés farmacológico o ejercicio. Su papel es identificar isquemia inducible y viabilidad. También es útil en la evaluación de los pacientes con sospecha de estenosis aórtica grave con bajo gradiente y disfunción ventricular o la respuesta al ejercicio de otras valvulopatías⁽²³⁾. La prueba de esfuerzo diastólica es un nuevo procedimiento destinado a identificar ICFSP en pacientes con síntomas de IC durante la actividad física, FE normal y parámetros de función diastólica en reposo no concluyentes⁽¹²³⁾.

Tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (SPECT) y ventriculografía isotópica. Tomografía por emisión de positrones (PET); la indicación principal de ambas sería igualmente la valoración de isquemia y viabilidad dentro del estudio de IC con etiología isquémica. Sin embargo, su baja disponibilidad, alta exposición a radiación y elevado coste, suponen importantes limitaciones de uso en la práctica clínica diaria.

Ergometría o prueba de esfuerzo; debe considerarse dentro del estudio de isquemia miocárdica reversible, como parte de la evaluación de pacientes candidatos a trasplante cardiaco y soporte circulatorio mecánico, para ayudar en la prescripción de ejercicio físico (programas de rehabilitación cardiaca) y para obtener información pronóstica⁽²³⁾.

Monitorización electrocardiográfica ambulatoria (Holter); indicada en el estudio de pacientes con sospecha de arritmia cardiaca o bradicardia (síntomas de palpitaciones o síncope) y la monitorización del control de frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Es útil para identificar el tipo, la frecuencia y la duración de las arritmias ventriculares y auriculares, los episodios silentes de isquemia y bradicardia y los trastornos de la conducción cardiaca que pueden causar o exacerbar la IC⁽²³⁾.

Estudio genético; Actualmente se recomienda para pacientes con miocardiopatía dilatada y bloqueo AV o antecedentes familiares de muerte súbita prematura e inesperada, ya que puede indicarse un desfibrilador automático implantable (DAI) profiláctico⁽²³⁾.

También puede ser rentable en determinados casos de miocardiopatía hipertrófica familiar y displasia arritmogénica de VD familiar.

1.5.7. Cateterismo cardiaco.

- Cateterismo cardiaco derecho. Estudio hemodinámico.

El cateterismo cardiaco derecho con catéter de Swan-Ganz es la técnica más utilizada en la valoración hemodinámica de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda o crónica. Nos permite evaluar precarga y postcarga de ambos ventrículos, así como el gasto e índice cardiaco y resistencias vasculares.

En el circuito pulmonar obtendremos: presiones de aurícula derecha (precarga) y ventrículo derecho (telediastólica), presión pulmonar (postcarga), gradiente transpulmonar y resistencias pulmonares (estimar hipertensión pulmonar y sus tipos).

En el circuito sistémico: gasto e índice cardiaco; presión de enclavamiento pulmonar (PCP, precarga) que determina de forma indirecta la presión de la aurícula izquierda y, en ausencia de valvulopatía mitral severa la presión de llenado del ventrículo izquierdo; y resistencias vasculares sistémicas (postcarga).

En los pacientes que lo requieran, principalmente en situaciones de IC aguda, los parámetros obtenidos presentan una clara utilidad diagnóstica y pronóstica, así como constituyen una excelente guía terapéutica.

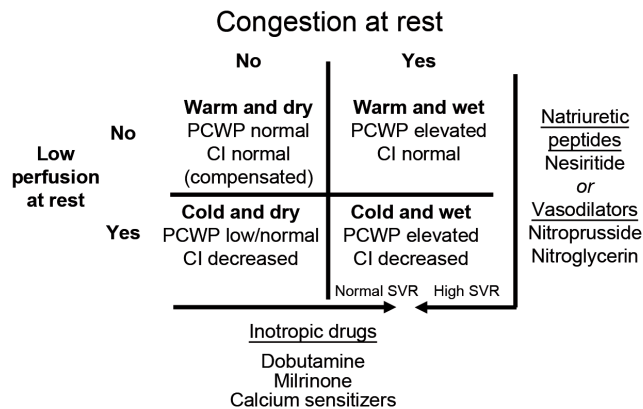
En el diagnóstico de IC tanto aguda como crónica, los datos del cateterismo tienen una gran correlación con los datos de la evaluación clínica y con los cálculos obtenidos mediante otras pruebas no invasivas. Así por ejemplo la existencia de ortopnea o disnea paroxística nocturna traduce una PCP > 15 mmHg⁽¹²⁴⁾, o una baja presión del pulso (< 25%) tiene una excelente correlación con la presencia de un gasto cardiaco disminuido⁽¹²⁵⁾.

A nivel pronóstico el aumento de la presión telediastólica de VI, la existencia de hipertensión pulmonar y el bajo gasto cardiaco se han relacionado directamente con la mortalidad por IC, mortalidad arritmica y mortalidad por cualquier causa.

Como guía terapéutica, desde el punto de vista de la práctica clínica y principalmente en la IC aguda, los datos obtenidos del cateterismo nos permiten catalogar al paciente en uno de

los 4 grupos clásicos de la clasificación de Forrester ⁽¹²⁶⁾ y así orientar el tratamiento inicial, monitorizar la respuesta terapéutica y estimar el pronóstico a corto plazo. **(Figura 7).**

Figura 7. Orientación terapéutica en la insuficiencia cardiaca según patrones hemodinámicos.



Fuente: Forrester et al. Am J Cardiol (1977) (modificado).

- Cateterismo cardiaco izquierdo. Coronariografía.

La coronariografía en la insuficiencia cardiaca, está supeditada a la búsqueda etiológica de cardiopatía isquémica o a la posibilidad de revascularización de la misma.

En los pacientes con IC y disfunción VI siempre se debe descartar la enfermedad coronaria como causa reversible de IC.

Los pacientes con IC, lesiones coronarias accesibles a la revascularización y angina o presencia de isquemia/viabilidad en las pruebas no invasivas, se benefician de la revascularización en términos de mortalidad, síntomas y mejoría de la FEVI, especialmente en presencia de ICFSD ⁽¹²⁷⁾ ⁽¹²⁸⁾.

En el resto de pacientes con lesiones coronarias significativas sin angina ni evidencia de isquemia debe optimizarse el tratamiento de IC como primera medida, dado que la estrategia de la revascularización directa no ofrece beneficio sobre la estrategia del tratamiento óptimo médico.

No obstante, la decisión de la revascularización puede cambiar con el tiempo, de forma individualizada y dependiendo del control de los síntomas, la evolución con tratamiento médico óptimo y la realización de estudios de isquemia/viabilidad.

Y hay que tener en cuenta también, especialmente en los pacientes con ICFSP, que el beneficio de la revascularización en estos pacientes no se traduce solo y exclusivamente en

una mejoría ostensible sobre la FEVI sino como ya hemos mencionado, en una mejora de síntomas y calidad de vida, y en una reducción de las complicaciones potencialmente asociadas a la presencia de territorio isquémico como son la muerte súbita, eventos coronarios agudos o progresión de la IC⁽¹²⁹⁾.

1.5.8. Pruebas invasivas adicionales.

- Biopsia endomiocárdica (BEM).

La BEM continua siendo la prueba diagnóstica “*gold standard*” para el diagnóstico de enfermedades como la miocarditis, la infiltración cardiaca por amiloide o la sarcoidosis cardiaca.

Sin embargo, en la era actual en donde ha existido un gran avance en las técnicas diagnósticas no invasivas, el uso de la BEM para realizar un diagnóstico etiológico de certeza en pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca resulta controvertido.

Su realización tiene una baja disponibilidad, limitada a escasos centros de referencia (principalmente centros transplantadores) y su potencial beneficio-riesgo es pequeño, con una tasa no despreciable de complicaciones, además en algunas entidades es posible realizar biopsias a otros niveles con validez diagnóstica y menor riesgo (como en caso de la biopsia de grasa abdominal o rectal en amiloidosis).

Hay solamente 2 indicaciones generales en las guías de práctica clínica disponibles, pero en general podemos resumir que la BEM puede continuar siendo de utilidad en la IC en los siguientes escenarios clínicos⁽¹³⁰⁾:

- Paciente con miocardiopatía y diagnóstico etiológico incierto en el que exista sospecha de miocardiopatía restrictiva o miocarditis. Estas últimas especialmente con mal pronóstico a corto plazo y tratamiento potencialmente curativo, tipo miocarditis aguda fulminante como son la miocarditis necrotizante eosinofílica y la miocarditis de células gigantes⁽¹³¹⁾⁽¹³²⁾.

- Monitorización del rechazo en el trasplante cardiaco.

- Diagnóstico de tumores cardiacos.

- Sospecha de toxicidad por antraciclinas.

- Investigación.

1.6. TRATAMIENTO.

Los objetivos del tratamiento en pacientes con IC establecida son aliviar los síntomas y signos, evitar el ingreso en el hospital y mejorar la supervivencia.

Nos proponemos realizar una revisión de todo el arsenal terapéutico disponible en la insuficiencia cardiaca, pero más centrados en la línea del tratamiento crónico para la IC FED, entidad que ocupa la mayoría de la evidencia científica disponible en la actualidad. En apartados posteriores y como parte fundamental del trabajo se analizará de forma exclusiva el tratamiento disponible para la IC FED.

1.6.1. Tratamiento no farmacológico.

El tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardiaca abarca múltiples aspectos, desde la modificación del estilo de vida y el aporte de suplementos (hierro, vitaminas), hasta la atención de patologías concomitantes (trastornos del sueño, depresión, dolor reumático con toma de AINES) o la valoración del apoyo y soporte familiar.

Su cumplimiento supone un aporte esencial para lograr un control adecuado de la IC, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Según Van der Wal et al hay una asociación clara entre la deficiente adhesión al tratamiento no farmacológico y un mayor riesgo de muerte y reingresos por IC, considerando como terapias, intervenciones básicas como son la adhesión a dieta hiposódica, la restricción hídrica, el control de peso y la realización de ejercicio físico diario⁽¹³³⁾.

Las actuales unidades especializadas en el tratamiento y seguimiento de la IC se basan y deben su éxito en gran medida a la promoción de dicho tratamiento no farmacológico, incluido la concienciación de enfermedad y el autocuidado por parte de los pacientes.

En relación a los programas de autocuidado, estos han demostrado una reducción de la hospitalización por IC en un 33% de los pacientes⁽¹³⁴⁾. Y en algunos trabajos hasta una reducción del 50% en el objetivo combinado de mortalidad y reingresos en el primer año. No se disponen de datos concluyentes sobre el efecto de estos programas en la mortalidad de forma exclusiva⁽²³⁾ (23)⁽¹³⁴⁾.

- Valoración nutricional. Malnutrición y Obesidad.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca se debe realizar una valoración nutricional que incluya índice de masa corporal (IMC), datos analíticos básicos (Hemoglobina, proteínas totales, albúmina) y una evaluación específica nutricional, como la puntuación Mini Nutricional Assesment (MNA).

La malnutrición se ha demostrado factor predictor independiente de mortalidad en IC ⁽¹³⁵⁾. Por su parte la obesidad aunque ha demostrado un claro efecto en el desarrollo de IC, una vez establecida parece determinar que los pacientes obesos (IMC>30 Kg/m²) tengan mejor pronóstico, “paradoja de la obesidad”.

Según Trulla et al, en un estudio de 712 pacientes con IC reclutados en Servicios de Medicina Interna de hospitales españoles, el subgrupo con obesidad (IMC>25), mostró una tasa de mortalidad al año del 8%, a diferencia del subgrupo sin obesidad (IMC <25), cuya mortalidad fue del 20% ⁽¹³⁶⁾.

Una consideración importante es tener en cuenta que el peso corporal en los pacientes con IC puede estar condicionado por la retención hídrica que con frecuencia presentan estos pacientes. Es fundamental conocer el peso “seco” sin edema para realizar una correcta valoración nutricional.

En una fase más avanzada de la malnutrición estaría la caquexia cardiaca, que se aprecia en estadios evolucionados de la IC, y representa también un claro indicador de mal pronóstico.

- Modificación dietética. Restricción sodio y agua.

En pacientes con IC está demostrado que un consumo elevado de sal (>6-7g/día) determina peor pronóstico, con mayor número de agudizaciones y mayor riesgo de mortalidad. Además su consumo elevado aumenta las cifras de presión arterial y de forma independiente el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda ⁽¹³⁷⁾.

Una dieta baja en sodio, ingesta de sal de 3-4g/día, ha demostrado un mayor efecto antihipertensivo y permite disminuir la prescripción de diuréticos. Sin embargo, se ha podido apreciar que dietas hiposódicas muy estrictas (menos de 3g/día) en pacientes con clase funcional NYHA I/II no parecen aportar beneficios extras, e incluso se asocian a mayor número de complicaciones ⁽¹³⁸⁾.

Se recomienda dietas con un aporte de sal inferior a 5g/día ⁽¹³⁹⁾. En aquellos pacientes con clase funcional más avanzada NYHA III/IV o con dificultad para el manejo del edema, se pueden hacer indicaciones más estrictas aporte de sal inferior a 3 gramos de s ⁽¹³⁴⁾ al por día ⁽²³⁾ ⁽¹³⁸⁾.

En general, tanto las guías de las sociedades americanas como europeas de IC recomiendan un consumo de líquidos entre 1,5-2 litros cuando los pacientes presentan síntomas o signos de congestión ⁽²³⁾ ⁽¹³⁴⁾.

La restricción hídrica es especialmente útil para el control de la hiponatremia que pueden presentar los pacientes con IC y que se asocia a estadios avanzados y mal pronóstico. Dicha hiponatremia no es indicativa de déficit de sodio, sino de origen dilucional, como consecuencia de una secreción “adecuada” de hormona antidiurética por la disminución del volumen circulante efectivo.

- Déficit de hierro.

El déficit de hierro contribuye a la presencia de anemia y la disfunción muscular. Ambas circunstancias se asocian a un empeoramiento de la capacidad funcional y del pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El tratamiento con hierro intravenoso (hierro carboximaltosa) ha demostrado mejorar la clase funcional NYHA, así como la capacidad funcional (distancia recorrida en el test de 6 minutos) y la calidad de vida. No disponemos de evidencia científica para evaluar el posible beneficio de la toma de suplemento de hierro por vía oral ⁽²³⁾.

- Hábitos tóxicos. Tabaco y alcohol.

El cese del tabaquismo ha demostrado reducir la mortalidad en los pacientes con IC.

Se aconseja promover el abandono del hábito tabáquico, incluso con medidas farmacológicas, ya que éstas no han demostrado un efecto negativo en la evolución de la IC y consiguen tasas de éxito del 50-70% ⁽²³⁾.

Tradicionalmente se aconsejaba la restricción total de alcohol a los pacientes con insuficiencia cardíaca, debido a la existencia de la miocardiopatía alcohólica y a su efecto negativo sobre la FEVI. El estudio SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) mostró un efecto beneficioso de la ingesta moderada de alcohol (1-2 vasos de vino al día). Aunque la

toma de alcohol aumentó la concentración de marcadores inflamatorios, la tasa de mortalidad en este grupo fue inferior a la de los no bebedores⁽¹⁴⁰⁾.

Hoy en día, la guía europea aconseja restricción absoluta en los pacientes con miocardiopatía alcohólica, pero en pacientes con IC no alcohólica se permite el consumo de 2 unidades de alcohol por día en varones y una unidad en mujeres (1 unidad equivale a 1 vaso de vino), por su potencial efecto beneficioso⁽²³⁾.

- Vacunación.

Las infecciones respiratorias son una de las causas más frecuentes de descompensación de la insuficiencia cardiaca. Se recomienda realizar vacunación antineumocócica y antigripal a todos los pacientes con IC, en ausencia de contraindicación⁽²³⁾.

- Trastornos del sueño. Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Un sueño de pobre calidad origina problemas de déficit de atención, memoria y capacidad ejecutiva, que se traduce en una peor adhesión al tratamiento.

El deterioro del sueño en los pacientes con IC se puede deber a múltiples factores como la congestión pulmonar que origina ortopnea, el uso de diuréticos que incrementa la necesidad de micciones, o la apnea del sueño.

Del 10-35% de los pacientes con IC presenta el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (>15 apneas por hora). La mitad de éstos padecen IC con fracción de eyección preservada. Se ha comprobado una relación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y la IC en varones, los pacientes con más de 15 apneas por hora tenían un riesgo de desarrollar IC del 60%⁽¹⁴¹⁾.

Si existe sospecha de un síndrome de apnea del sueño, se debe realizar un estudio del sueño (polisomnografía) para documentar la presencia de apneas y proceder a su tratamiento, mediante ventilación mecánica en la modalidad que se considere oportuna. La ventilación mecánica no invasiva parece demostrar mejoría pronóstica en estos pacientes⁽¹⁴¹⁾.

- Depresión.

La depresión es frecuente entre los pacientes con IC, estando presente en torno al 35% de los casos (13-77% según las series)⁽²³⁾. La depresión supone un mayor riesgo de

hospitalización y mortalidad, debido fundamentalmente a que altera la adhesión del tratamiento.

Aunque no se disponen de datos concluyentes, se aconseja el uso de antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la serotonina, ya que otros antidepresivos como los tricíclicos pueden originar hipotensión y arritmias. En un estudio realizado en pacientes tratados con sertralina vs placebo, aquellos que presentaron regresión de la clínica depresiva tuvieron una puntuación mejor en los test de calidad de vida, y en la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos⁽¹⁴²⁾.

- Consumo de Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Los AINES tienen como efecto secundarios importantes la elevación de la PA, el deterioro de la función renal y la retención hidrosalina. Además, estos pacientes con frecuencia reciben tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes, por lo que el consumo concomitante de AINES incrementa el riesgo hemorrágico. El riesgo relativo de hospitalización en pacientes con IC que toman AINES es de 8,6 comparado con los pacientes que no los toman⁽¹⁴³⁾. En las guías se desaconseja el consumo de AINES, clase III nivel de evidencia B⁽²³⁾.

- Actividad física.

El ejercicio físico mejora la oxigenación tisular, disminuye los parámetros inflamatorios, aumenta el pico de consumo de oxígeno e incrementa la reserva coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica. También presenta efectos beneficiosos sobre la clínica depresiva y otras comorbilidades que padecen estos pacientes, como hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia⁽¹⁴⁴⁾.

En el estudio HF Action que incluyó una muestra de 2.331 pacientes, el ejercicio físico aeróbico se asoció a una reducción del 11% en el objetivo combinado de mortalidad y reingresos por todas las causas, no hubo beneficio en la mortalidad de forma aislada⁽¹⁴⁵⁾.

El plan de ejercicio físico debe individualizarse para cada paciente.

Como recomendaciones generales se debe realizar ejercicio continuo aeróbico (caminar, correr, ciclismo, natación), con una duración de 20-30 min, al menos 3 días por semana (aunque mejor si la duración puede ampliarse a 45-60 min y durante 6-7 días/semana) y a una intensidad que alcance un 40-60% de la frecuencia cardiaca máxima teórica⁽¹⁴⁴⁾.

- **Actividad sexual.**

La disfunción eréctil con frecuencia se encuentra presente entre los pacientes con IC. Sus causas son múltiples, vascular, tratamiento betabloqueante etc. Dicha disfunción puede tratarse con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, siempre que el paciente no reciba tratamiento con nitratos o padezca miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Incluso ha mostrado efectos hemodinámicos positivos entre pacientes con FEVI reducida^{(23) (146)}.

1.6.2. Tratamiento farmacológico.

- **Antagonistas del Sistema Renina-Angiotensina.**

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la progresión de la IC. Cuando se produce un descenso en el flujo renal, las células yuxtaglomerulares incrementan la secreción de renina con el fin de proteger la perfusión glomerular. Esta acción la ejerce sobre todo la angiotensina II a través de la vasoconstricción de la arteriola eferente. A pesar de ello, la mayoría de acciones de la angiotensina II tienden a agravar la situación hemodinámica de la IC, empeorar los síntomas, acelerar la progresión de la patología cardíaca y vascular e incrementar la morbilidad y la mortalidad.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS).

-Un IECA está recomendado, además de un betabloqueante (BB), en todos los pacientes con una FEVI $\leq 40\%$, con el objetivo de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.

Recomendación de Clase I, Nivel de evidencia A⁽²³⁾.

Los IECAS fueron la primera familia de fármacos que demostró alterar la historia natural de la insuficiencia cardíaca, en términos de disminución de la mortalidad. La hipótesis inicial era que los IECAS reducían la progresión de la IC a través de su efecto vasodilatador, pero estudios posteriores han demostrado que también ejercen acciones directas sobre los mecanismos celulares responsables del remodelado cardíaco.

- **Evidencia científica:**

Han demostrado ampliamente una reducción de la mortalidad y hospitalizaciones por ICC en todo el espectro sintomático de la IC, cifras aproximadas de reducción entre 25-30% de

mortalidad y 40% de hospitalizaciones ^{(147) (148) (149)}. Otros beneficios demostrados son efectos hemodinámicos favorables (dosis dependiente y mantenidos a largo plazo) ^{(150) (151)}, mejoría del remodelado ventricular (de forma preventiva y regresión en evolución ⁽¹⁵²⁾) ⁽¹⁵²⁾ ^{(153) (155)} y mejora de síntomas y tolerancia a la actividad física ^{(150) (151) (156) (157)}.

Los estudios más relevantes son el CONSENSUS, SOLVD *treatment* y SOLVD *prevention* realizados con Enalapril, cabe destacar que casi el 80% de los pacientes incluidos en estos estudios tenían IC secundaria a cardiopatía isquémica ^{(147) (148) (149)}. **(Tabla 13)**

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).

-Se recomienda un ARA II para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte, en pacientes con FE \leq 40% que no toleran un IECAS por tos (los pacientes deben recibir además un betabloqueante y un antagonista de aldosterona).

Recomendación de Clase I, Nivel de evidencia A ⁽²³⁾.

-Se recomienda también un ARA II con el objetivo de reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes sintomáticos con FE \leq 40% (clase funcional II-IV de la NYHA), a pesar estar tomando un IECAS y un BB, que no toleran un AA.

Recomendación de Clase I, Nivel de evidencia A ⁽²³⁾.

Ante la gran efectividad demostrada en los ensayos clínicos con IECAS, los ARA II tuvieron que probar su eficacia principalmente en pacientes intolerantes a IECAS o de forma añadida a este grupo farmacológico. Igualmente demostraron: reducción de mortalidad e ingresos por IC ^{(158) (159) (160) (161)}, efectos hemodinámicos favorables a corto y largo plazo ^{(162) (163)}, regresión del remodelado ventricular ^{(164) (165) (166)}, mejoría sintomática y funcional ⁽¹⁶⁷⁾ ⁽¹⁶⁵⁾ ^{(167) (169)}.

- Evidencia científica:

Los estudios ELITE y el ELITE-II fueron los primeros en demostrar por primera vez una eficacia similar de un ARA II (Losartán) respecto a un IECA (Captopril), con una mejor tolerancia y menor abandono de la medicación por efectos adversos (especialmente la tos) ^{(158) (159)}.

El ensayo Val-HEFT analizó la efectividad de añadir Valsartán (*versus* placebo) a pacientes con ICFS que recibían tratamiento estándar (93% recibían un IECA y 35% un

betabloqueante a la inclusión). No hubo diferencias en ambos grupos respecto al *end-point* primario principal (mortalidad por cualquier causa)⁽¹⁶⁰⁾.

Posteriormente se llevó a cabo el estudio CHARM que introdujo un nuevo diseño, al dividir la población con IC en tres grupos: los pacientes con FEVI reducida que recibían un IECAS (CHARM-Added), los que no toleraban los IECAS (CHARM-Alternative) y los que tenían FEVI preservada (CHARM-Preserved). Se aleatorizó a toma de Candesartán o placebo siendo la variable principal de valoración la combinación de muerte cardiovascular o ingreso por IC descompensada. Se observó una mejoría en esta variable en los pacientes que recibieron Candesartán para los programas *Added* y *Alternative*. El programa *Added* demuestra por primera vez el efecto beneficioso de la combinación de ambos fármacos, pero condicionado por limitaciones metodológicas y por la presencia de efectos secundarios mucho más frecuentes, sobre todo hipotensión y disfunción renal. Dado el importante beneficio de añadir antagonistas de aldosterona, la combinación de IECAS y ARA II queda relegada a aquellos pacientes que no toleren estos últimos y solo para el supuesto de reducción de hospitalización en pacientes sintomáticos. (Tabla 13).

Tabla 13. Principales ensayos clínicos del tratamiento con IECAS y ARA II en insuficiencia cardiaca.

Estudio	Fármaco	Población	Resultados principales
IECAS			
CONSENSUS I	Enalapril 20 mg bid vs placebo	Clase IV NYHA	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducción 31% mortalidad 1 año ● Reducción 50% muerte IC
SOLVD Treatment	Enalapril 10 mg bid	Clases II-IV de la NYHA FEVI ≤ 35%	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducción 16% mortalidad 3.5 años ● Reducción 26% muerte u hospitalización por IC ● Reducción 20% muerte u hospitalización por IC
SOLVD Prevention	Enalapril 10 mg bid vs placebo	Clases I de la NYHA FEVI ≤ 35%	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducción 29% muerte o desarrollo de IC ● Reducción 37% en desarrollo de IC ● Reducción 44% en hospitalización por IC
V – HeFT II	Enalapril 10mg bid vs hidralacina y dinitrato de isosorbide	Clases II – IV de la NYHA FEVI ≤ 45%	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducción 34% mortalidad 1 año ● Reducción 28% mortalidad 2 años ● Reducción 38% en muerte súbita
ARA II			
ELITE – II	Losartán 50 mg qd	Edad ≥ 60 años Clase II-IV de la NYHA FE ≤ 40%	<ul style="list-style-type: none"> ● Losartán no superior a captopril ● No diferencias significativas en mortalidad ● Losartán bien tolerado ● No diferencias en mortalidad por todas las causas ● Reducción 13 % en morbi-mortalidad
Val – HeFT	Valsartán 160 mg bid o placebo más un IECA (93%)	Clase II-IV de la NYHA FE < 40%	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducción 27% hospitalizaciones por IC ● Mayor beneficio observado en los intolerantes a los IECAS (7%) con reducción del 45% en end-point primario combinado
CHARM	Candesartán 32 mg qd vs placebo con o si un IECA	Clase II-IV de la NYHA FE ≤40% Intolerancia al IECA	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducción significativa en el end-point primario ● No reducción en muerte cardiovascular ● Reducción significativa en hospitalizaciones por IC

IECAS: Inhibidor en enzima conversor de la angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; NYHA: clasificación de la New York Heart Association; IC: insuficiencia cardiaca; SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; V-HeFT: Vasodilator in Heart Failure Trial; ELITE-II: second Evaluation of Losartán In The Elderly; Val-HeFT: Valsartán in Heart Failure Trial; CHARM: Candesartán in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality.

Antagonistas de la aldosterona (AA)

-Un AA se recomienda en todos los pacientes con una FEVI \leq 35% que persisten sintomáticos (clase funcional II-IV de la NYHA), a pesar de recibir tratamiento con un IECAS (o un ARA II en caso de intolerancia) y un BB, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.

Recomendación de Clase I, Nivel de evidencia A⁽²³⁾.

Se ha demostrado que los niveles de aldosterona persisten elevados a pesar de recibir un tratamiento prolongado con IECAS o ARA II, lo que indica que la secreción de aldosterona no está completamente controlada por la angiotensina II. Los AA han demostrado efectos beneficiosos en mortalidad y morbilidad en pacientes con ICFED, incluyendo pacientes sintomáticos y con IC después de un infarto de miocardio. El beneficio se observó en la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones cardiovasculares.

- Evidencia científica:

El estudio RALES fue el primer ensayo clínico diseñado para evaluar el efecto de un AA, Espironolactona vs placebo, en pacientes con IC con una FEVI $<$ 35% y en clase funcional III-IV. Fue interrumpido de forma prematura al demostrar una reducción marcada en la mortalidad global en los pacientes que recibían Espironolactona. Mientras la mayoría de pacientes recibían un IECAS, solo el 11% de ellos estaban en tratamiento con BB⁽⁷⁸⁾.

El estudio EPHEMUS demostró posteriormente reducción en la mortalidad del tratamiento con, Eplerenona vs placebo, en pacientes con IC en el contexto de un post-infarto de miocardio. En este estudio la mayoría de pacientes también estaban recibiendo tratamiento con un IECAS o un ARA II⁽⁷⁹⁾.

Más recientemente, el estudio EMPHASIS-HF ha confirmado el efecto beneficioso de Eplerenona en pacientes con IC y síntomas leves-moderados (Clase funcional NYHA II). Es preciso señalar que la mayoría de los pacientes incluidos recibían el tratamiento de base recomendado (el 94% un IECAS o un ARA II, y el 87% un BB)⁽⁸⁰⁾.

Para la diferenciación de uso entre Espironolactona y Eplerenona, cabe destacar que ambas no han sido probadas en las mismas poblaciones y que presentan diferencias farmacológicas, quizás la principal, respecto a su mecanismo de acción y potenciales efectos secundarios. La Espironolactona es un anti-aldosterónico no selectivo, que también se une a

receptores de progesterona y andrógenos, lo que conlleva efectos adversos como ginecomastia e impotencia en hombres, y alteraciones menstruales en mujeres; Eplerenona, al ser un inhibidor selectivo de los receptores mineralocorticoides, no tiene estos efectos adversos antiandrogénicos. También presentan claras diferencias en interacciones farmacológicas y costes, a favor de la eEspironolactona que no se metaboliza por el citocromo y su precio es más bajo.

Las recomendaciones generales indican que cada una de las moléculas debe emplearse en la práctica clínica según la evidencia científica disponible, de forma esquemática, Eplerenona en pacientes con IC moderada o post-infarto de miocardio y Espironolactona en pacientes con IC severa. La Eplerenona debe ser prescrita a aquellos pacientes con intolerancia o efectos secundarios con Espironolactona. Y un coste elevado o interacciones farmacológicas, pueden motivar el uso de Espironolactona en IC moderada.

Los AA presentan, sin diferencias importantes para ambos fármacos, efectos secundarios importantes respecto a la disfunción renal y la hiperkaliemia.

La tasa de hiperkalemia en los ensayos clínicos osciló entre el 2 y el 11,8% dependiendo del punto de corte utilizado para su definición. Un análisis post-hoc del estudio EPHEBUS encontró los siguientes factores como predictores independientes de hiperkalemia: filtrado glomerular estimado de <60 ml/min/1,73 m², historia de diabetes mellitus, cifras de potasio sérico basal >4,3mg/dL y uso previo de antiarrítmicos ⁽¹⁷⁰⁾. También se han descrito polimorfismos genéticos asociados con un incremento en el riesgo de desarrollar hiperpotasemia tras el inicio de Espironolactona ⁽¹⁷¹⁾. **(Tabla 14).**

Tabla 14. Comparación de estudios con antagonistas de la aldosterona en insuficiencia cardíaca.

<i>Estudio/Fármaco</i>	<i>N</i>	<i>NYHA II/III/IV (%)</i>	<i>FEVI (media)</i>	<i>Etiología Isquémica</i>	<i>IECAS o ARA II</i>	<i>BB</i>	<i>NNT*</i>
RALES/Espironolactona	1663	0,5/72/27	25,6%	55%	95%	11%	9
EPHEBUS/Eplerenona	6642	90% con síntomas de IC	33%	100%	86%	75%	50
EMPHASIS/Eplerenona	2737	100/0/0	26,2%	69,7%	94%	86,6%	51

*NNT: para salvar una vida en un año. N: número de pacientes; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECAS: inhibidor del enzima conversor de la angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BB: beta-bloqueante; NNT: número de pacientes necesario de tratar.

- Antagonistas del sistema nervioso simpático. Betabloqueantes (BB).

El beneficio obtenido en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fármacos betabloqueantes es uno de los grandes logros terapéuticos en el campo de la Cardiología de los últimos años. Como introducción histórica diremos que en el año 1975 los BB estaban contraindicados en pacientes con IC. Esto se fundamentaba en conceptos fisiopatológico basados en sus efectos inotrópicos negativos, con resultados iniciales de empeoramiento de la IC, probablemente por introducirse a dosis altas para tratar otros problemas cardiovasculares. Investigadores de Goteborg (Suecia) fueron los primeros en reportar un beneficio en la administración de un BB a siete pacientes con IC refractaria y con taquicardia. El objetivo inicial de este estudio era reducir la frecuencia cardiaca, prolongar así el tiempo de llenado en la diástole y reducir el consumo de oxígeno del miocardio. El BB se asoció a una mejoría en la situación clínica, en la capacidad de ejercicio y en la función sistólica y diastólica⁽¹⁷²⁾.

El fundamento fisiopatológico del tratamiento con BB en pacientes con IC se basa en la protección del miocardio al efecto deletéreo de la estimulación adrenérgica, principalmente a través de los receptores beta-1 adrenérgicos. Es muy importante tener en cuenta que no todos los BB son iguales y que en realidad es un grupo de fármacos extremadamente heterogéneos por sus distintas propiedades farmacológicas. Hoy en día se encuentran en uso los bloqueantes de segunda generación (Metoprolol y Bisoprolol) que presentan un bloqueo más selectivo para los receptores β -1 adrenérgicos. Y de tercera generación (Carvedilol y Nebivolol), que muestran además otras propiedades como la vasodilatación. La cuarta generación (Bucindolol) se encuentra aún en fase de desarrollo.

-Un BB está indicado, además de un IECA (o un ARA II en caso de intolerancia al IECAS), en todos los pacientes con una FEVI \leq 40%, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.

Recomendación de Clase I, Nivel de evidencia A⁽²³⁾.

Los efectos beneficiosos de los BB a largo plazo incluyen: Reducción de la mortalidad y hospitalizaciones por IC entre un 25-30%^{(173) (174) (175) (176) (177) (178)}, aumento de la FEVI, descenso en los volúmenes ventriculares y en la regurgitación mitral, mejora de los índices

de contractilidad miocárdica, de la función diastólica y de la función del ventrículo derecho⁽¹⁷⁹⁾.

Los efectos funcionales de los BB son bifásicos: inicialmente (a corto plazo) se asocian con un deterioro de la función cardiaca, consecuencia de su efecto inotrópico negativo, que tiene lugar de forma especial en el corazón insuficiente, al tener este una dependencia del soporte adrenérgico (los estudios ecocardiográficos han observado un ligero descenso de la FEVI en los primeros días de tratamiento, seguido de un retorno a la situación basal en el plazo de un mes); a los 3-4 meses del inicio del tratamiento se observa un aumento progresivo de la FEVI, que se incrementa todavía más al año del inicio del tratamiento⁽¹⁸⁰⁾.

Existen factores predictores de esta mejoría en la FEVI: causa no isquémica de la IC (tienen una mayor reserva contráctil), cifras basales de presión arterial más elevadas (como índice de reserva contráctil del ventrículo izquierdo), administración de los BB a dosis más altas y frecuencia cardiaca basal más elevada⁽¹⁸¹⁾.

La mayoría de estudios han mostrado una mejoría sintomática y de la capacidad funcional en los pacientes tratados con BB. Además, su uso suele ir asociado a una mejoría en la calidad de vida de los pacientes⁽¹⁸²⁾.

- Evidencia científica:

Seis ensayos clínicos con gran número de pacientes han demostrado una reducción muy marcada de la mortalidad del uso de BB en pacientes con ICFED. **(Tabla 15)**.

El estudio CIBIS-II⁽¹⁷³⁾ y el MERIT-HF⁽¹⁷⁴⁾ fueron los primeros estudios prospectivos a gran escala que incluyeron pacientes con IC con disfunción sistólica. Ambos fueron interrumpidos de forma prematura al obtener datos que demostraban un efecto beneficioso en la supervivencia en los pacientes que estaban en tratamiento activo con Bisoprolol y Metoprolol respectivamente (reducción de la mortalidad del 34% en ambos estudios). Es preciso resaltar que los pacientes estaban en tratamiento estándar con IECAS. Ambos estudios demostraron además una reducción de muerte súbita, muerte por fallo de bomba, hospitalización por IC y hospitalización por cualquier causa.

Posteriormente, se publicó COPERNICUS⁽¹⁷⁵⁾ que analizó la eficacia de Carvedilol en pacientes con IC y disfunción sistólica severa ($FE \leq 25\%$) en situación de euvolemia, demostrando una reducción del riesgo de muerte total del 35%. Carvedilol fue evaluado

también en el contexto de post-infarto de miocardio en el estudio CAPRICORN ⁽¹⁷⁶⁾, constatándose una reducción del 27% de la mortalidad total, sobre todo a expensas de la reducción de la muerte súbita.

El estudio BEST ⁽¹⁷⁷⁾ analizó el efecto de Bucindolol en pacientes con IC en clase funcional III-IV y FEVI \leq 35%, incluyendo también casos descompensados. Fue interrumpido antes de lo previsto por no conseguir un beneficio similar al reportado en los estudios anteriores. En el momento de su suspensión no se obtuvieron diferencias significativas en el *end-point* principal (mortalidad global). Sub-estudios posteriores del estudio BEST, incluyendo poblaciones más similares a las de los estudios previos (CIBIS II, MERIT-HF y COPERNICUS), concluyeron que los efectos de Bucindolol podrían ser similares a los descritos en los otros ensayos.

Finalmente SENIORS ⁽¹⁷⁸⁾ analizó la eficacia de Nebivolol en pacientes con IC de edad más avanzada, independientemente de la FEVI. Se constató una reducción del 14% en la variable principal (combinación de mortalidad global y hospitalización por causa cardiovascular), aunque la mortalidad por cualquier causa de forma aislada no fue reducida. Los resultados globales del estudio SENIORS fueron ligeramente menos significativos que los de los ensayos previos con BB, que incluyeron pacientes más jóvenes y excluyeron pacientes con FEVI normal. Por este motivo, se realizó un sub-análisis en el que se incluyeron pacientes más jóvenes y con FEVI \leq 35%, encontrando entonces una reducción significativa del 27% del *end-point* primario y del 38% en la mortalidad global. Estos resultados fueron similares a las de los estudios previos.

Como recomendaciones generales del uso de betabloqueantes, se debe empezar con una dosis baja y escalonarla de forma progresiva, pudiendo doblar la dosis cada dos semanas (se puede hacer cada semana en pacientes muy estables), hasta llegar a la dosis objetivo o la más alta tolerada.

Clásicamente se había recomendado su retirada en IC descompensada por el temor a su efecto inotropeo negativo. Los estudios que posteriormente han analizado este tema han observado que el mantenimiento del BB durante el ingreso no empeora los síntomas, ni ralentiza la mejoría de la descompensación, y es más, es probable que su retirada pueda asociar a un incremento en la mortalidad a más largo plazo ⁽¹⁷⁹⁾.

Tabla 15. Principales ensayos clínicos con betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Estudio	Fármaco	Criterios inclusión	N	Reducción mortalidad*	NNT	Reducción Hospitalizaciones*
CIBIS-II	Bisoprolol	FEVI ≤ 35 % NYHA III o IV	2647	34% (IC 95% 19-46%) p < 0,0001	22,7	18% (IC 95% 29-9%) p = 0,0006
MERIT-HF	Metoprolol	FEVI ≤ 40 % NYHA II - IV	3991	34% (IC 95% 19-47%) p < 0,0014	26,3	18% (N.D.) p = 0,05
COPERNICUS	Carvedilol	FEVI ≤ 25 % Síntomas reposo o mínimo esfuerzo Mínimo edema	2289	23% (IC 95% 2-40%) p < 0,03	14,1	10% (IC 95% 24-6%) N.D.
CAPRICORN	Carvedilol	FEVI ≤ 40 % Post-infarto miocardio	1959	23% (IC 95% 2-40%) p < 0,03	43	N.D. N.D.
BEST	Bucindolol	FEVI ≤ 35 % NYHA III o IV	2708	10% (IC 95% +2 a -22%) p < 0,10	-	8% (IC 95% 1-16%) p = 0,085
SENIORS	Nebivolol	Edad ≥ 70 años Ingreso por IC previo o FEVI ≤ 35%	2128	12% (IC 95% 8-29%) p = 0,21	-	10% (IC 95% +6 a -24%) N.D.

*Porcentaje e intervalo de confianza del 95% y significación estadística. BEST: Beta-blocker Evaluation of Survival Trial; CAPRICORN: Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction; CIBIS-II: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; COPERNICUS: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; MERIT-HF: Metoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; SENIORS: Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, N: número de pacientes; ND: no disponible; NNT: número de pacientes necesario tratar para salvar una vida.

- Tratamiento diurético.

El tratamiento diurético sigue siendo una de las piedras angulares en el manejo de los síntomas congestivos de la insuficiencia cardiaca. A pesar de su amplio y extendido uso, las recomendaciones para el manejo de los diuréticos en IC carecen de una evidencia científica sólida, al existir pocos estudios prospectivos y aleatorizados que analicen esta problemática. Este hecho se debe, en parte, a la dificultad de llevar a cabo estudios controlados con placebo en pacientes que necesitan recibir tratamiento diurético para el control de los síntomas congestivos.

-Las Sociedades Americana (ACC/AHA) y Europea de Cardiología (SEC) recomiendan el uso de diuréticos de asa, y la combinación de diuréticos de asa con tiacídico como una de las posibles estrategias en casos resistentes a la monoterapia con diuréticos de asa. Estas recomendaciones tienen un nivel de evidencia C, es decir, basada en la opinión de expertos.

La sobrecarga de volumen por retención de fluidos es una de las manifestaciones más frecuentes de la IC. Los pacientes con IC crónica suelen tener algún síntoma relacionado con la retención de fluidos. Además, las exacerbaciones agudas suelen venir precedidas de una sobrecarga de volumen progresiva.

El tratamiento de esta retención de volumen con medicación diurética mejora la sintomatología del paciente. La gran mayoría de pacientes suele presentar una buena y rápida respuesta al tratamiento diurético.

Un uso apropiado de los diuréticos puede interferir en el efecto de los otros fármacos que constituyen el tratamiento de la base de la ICFED; si se usan dosis insuficientes de diuréticos y persiste la retención de fluidos, puede conllevar una menor respuesta a los IECAS o ARA II y un mayor riesgo de descompensación con el uso de BB; por el contrario, un exceso de diuresis con contracción de volumen extracelular incrementa el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal asociado al uso de IECAS, ARA II y BB.

En ocasiones se aprecian situaciones refractarias al tratamiento estándar inicial, en las que el manejo de la sobrecarga de fluidos será complicado y no exento de efectos adversos, especialmente las alteraciones electrolíticas, la hipotensión arterial, la activación neurohumoral y sobre todo la disfunción renal⁽¹⁸³⁾.

La información acumulada acerca del efecto del tratamiento diurético sobre la supervivencia en la IC es escasa y controvertida. Por un lado, un reciente meta-análisis de ensayos clínicos encontró que los diuréticos se asociaban a una reducción en la mortalidad y en los reingresos por IC⁽¹⁸⁴⁾. Por el contrario, diferentes estudios observacionales han mostrado un peor pronóstico en aquellos pacientes que requieren dosis altas de diuréticos⁽¹⁸⁵⁾, aunque no queda claro si realmente son las dosis altas las responsables directas de este efecto, o la gravedad *per se* de los pacientes que reciben mayores dosis⁽¹⁸⁶⁾.

Diuréticos de asa.

Son los diuréticos más potentes por lo que también se les conoce como diuréticos de alto techo. Actúan sobre la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, inhibiendo el transporte de sodio y cloruro desde el túbulo renal hacia el tejido intersticial (reabsorción tubular). Pueden llegar a provocar la excreción del 20-25% del sodio filtrado por los riñones.

Además tienen también cierto efecto venodilatador sobre los vasos intrarrenales, por lo que en dosis altas reducen la precarga⁽¹⁸⁷⁾.

El diurético de asa más utilizado es Furosemida (aunque pueden utilizarse dosis equivalentes de Bumetanida o Torasemida) en una dosificación muy variable en función de la respuesta. Un problema no infrecuente es su infradosificación por temor a sus efectos adversos, pero en situaciones en las que el filtrado glomerular disminuye se deben utilizar dosis más altas.

No existe un diurético de asa que sea de elección, siendo escasos los estudios comparativos entre ellos, y en general las diferencias en cuanto a efecto diurético son pocas^{(188), (189)}.

En diferentes trabajos experimentales y modelos animales se ha sugerido que la torasemida, en comparación con furosemida, podría tener un papel en el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y por tanto un menor remodelado y fibrosis miocárdicos^{(190), (191)} pero no existe evidencia científica suficiente para recomendar un diurético de asa como superior a otro.

La dosificación del diurético de asa es variable en el tiempo y requiere una monitorización clínica, a largo plazo, el diurético de asa se suele mantener en la mínima dosis necesaria para evitar la recurrencia del edema. El ajuste de dosis necesario se suele hacer con el registro de peso del paciente, y cuando es posible y tras indicaciones pertinentes, pueden realizarlos los pacientes o familiares en régimen de autocuidado.

En relación a la insuficiencia cardiaca aguda y la dosis óptima y vía de administración (infusión en bolo o continua) no hay recomendaciones definidas.

Un reciente estudio prospectivo a pequeña escala comparó ambas estrategias sin encontrar diferencia alguna en relación a evaluación de síntomas o modificación en la creatinina sérica, sí hubo mejoría sintomática en dosis altas pero a expensas de un empeoramiento en la función renal⁽¹⁹²⁾.

Diuréticos tiacídicos.

Se engloban dentro de los diuréticos de bajo techo, eliminando unos volúmenes de agua y sodio mucho menores que los de asa, ya que actúan en el túbulo contorneado distal, a un nivel al que llegan muchos menos electrolitos como consecuencia de la reabsorción en el asa de Henle, excreción del 5-10% del sodio total filtrado por los riñones.

Los diuréticos taciédicos tienen un efecto natriurético mucho menor que los de asa, por lo que raramente van a ser eficaces como monoterapia en pacientes con IC, especialmente en IC avanzada. El potencial beneficio de los diuréticos taciédicos es mucho mayor cuando el tratamiento es combinado con los de asa, al tener las dos familias de diuréticos un efecto sinérgico.

Los estudios que han evaluado la eficacia y seguridad del uso de la combinación de diuréticos de asa y taciédicos en pacientes con IC son escasos, antiguos, con un número reducido de pacientes y en la mayoría de casos con un diseño observacional, sin estrategias de intervención y sin grupos control de comparación ⁽¹⁹³⁾. A pesar de ello, parece que el tratamiento diurético combinado permite un mayor volumen de diuresis y de excreción urinaria de sodio, en comparación con el aumento de dosis de diurético de asa ^{(194) (195) (196) (197)}.

- Digoxina.

-Se puede considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes en ritmo sinusal y una FE \leq 45%, que no toleran los BB (Ivabradina es una alternativa en pacientes con una frecuencia cardiaca \geq 70 lpm). Los pacientes deben recibir además un IECAS (o ARA II) y un AA.

Recomendación de Clase IIb, Nivel de evidencia B ⁽²³⁾.

Se puede considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con una FE \leq 45% y persistencia de síntomas (clase funcional II-IV de la NYHA), a pesar de tratamiento con BB, IECAS (o ARA II) y un AA.

Recomendación de Clase IIb, Nivel de evidencia B ⁽²³⁾.

La Digoxina se prescribe en pacientes con IC y disfunción sistólica con el objetivo de controlar los síntomas (fatiga, disnea e intolerancia al ejercicio) y, en pacientes con fibrilación auricular, para controlar la frecuencia ventricular.

- Evidencia científica:

El ensayo DIG demostró que el uso de Digoxina en pacientes con IC y disfunción sistólica no mejoro la supervivencia, aunque si se asociaba a una reducción significativa de las hospitalizaciones ⁽¹⁹⁸⁾.

Estudios posteriores de subgrupos del ensayo DIG sugirieron que el uso de Digoxina podría tener influencia sobre la supervivencia, de forma variable, de acuerdo a las concentraciones séricas del fármaco. En comparación con placebo, la supervivencia fue ligeramente superior cuando las concentraciones séricas de digoxina oscilaban entre 0,5 y 0,8 ng/ml en hombres y entre 0,5 y 0,9 ng/ml en mujeres. Por el contrario el pronóstico era peor cuando las concentraciones eran $\geq 1,2$ ng/ml tanto en hombres como en mujeres ^{(199), (200)}. No existe confirmación en estudios posteriores.

-Antagonistas del calcio. No dihidropiridínicos. Dihidropiridínicos.

- La mayoría de los antagonistas del calcio (excepto Amlodipino y Felodipino) no deben ser utilizados ya que tienen un efecto inotrópico negativo y pueden empeorar la IC.

Recomendación de Clase III, Nivel de evidencia B ⁽²³⁾.

Siempre referidos a la ICFED. Más adelante se mostrarán prescripciones específicas en ICFEP.

- Evidencia científica:

Los ensayos con antagonistas del calcio vasoselectivos, como Amlodipino o Felodipino, observaron un efecto neutro en la insuficiencia cardiaca ⁽²⁰¹⁾. Por tanto, fármacos como Amlodipino se pueden utilizar de forma segura en pacientes con IC, cuando se precisen por otros motivos, como angina de pecho o hipertensión arterial.

-Hidralacina más nitratos.

- Se puede considerar como una alternativa a los IECAS o ARA II para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte en pacientes con FEVI \leq 45% y dilatación del ventrículo izquierdo (o FEVI \leq 35%). Los pacientes deben además recibir un BB y un AA.

Recomendación de Clase IIb, Nivel de evidencia B ⁽²³⁾.

Se puede considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC y el riesgo de muerte en pacientes con FEVI \leq 45% y dilatación del ventrículo izquierdo (o FEVI \leq 35%) y persistencia de síntomas (clase funcional II-IV de la NYHA), a pesar de estar recibiendo tratamiento con BB, IECAS (o ARA II) y un AA.

Recomendación de Clase IIb, Nivel de evidencia B⁽²³⁾.

El tratamiento combinado de Hidralacina con Nitratos aumenta la disponibilidad de óxido nítrico y tiene efecto anti-oxidante. Ha demostrado beneficios sintomáticos y en la supervivencia de algunos pacientes con ICFED.

Existe más evidencia del efecto beneficioso de esta combinación en pacientes de raza negra. Puede ser recomendable en aquellos casos en clase funcional III-IV de la NYHA y disfunción ventricular, a pesar de estar tomando un tratamiento óptimo que incluya un IECAS (o ARA II), un BB, un AA y un diurético. También puede ser una opción de tratamiento cuando el paciente no tolera el IECAS (o el ARA II) por hipotensión, hiperkalemia o empeoramiento de la función renal.

- Evidencia científica:

En el año 2004 se realizó un estudio con 1.050 pacientes afroamericanos con IC, clase funcional III-IV de la NYHA y disfunción ventricular izquierda. La combinación de Hidralazina/Dinitrato de isosorbide o placebo se administró de forma aleatorizada al tratamiento de base optimizado con IECAS y BB. El objetivo primario fue la combinación de mortalidad global, primer ingreso por IC y cambio en la calidad de vida. El estudio tuvo que ser interrumpido antes del tiempo previsto debido a la reducción muy significativa del 43% en la mortalidad global, del 33% en los reingresos por IC y mejoría también significativa de la calidad de vida⁽²⁰²⁾.

- Ivabradina.

-Debe considerarse su uso para reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes en ritmo sinusal, con una FE \leq 35%, una frecuencia cardiaca \geq 70 lpm y persistencia de síntomas (clase funcional II-IV de la NYHA), a pesar de estar tomando un BB a las dosis recomendadas (o a la dosis máxima tolerada), un IECAS (o ARA II) y un AA. **Recomendación de Clase IIa, Nivel de evidencia B⁽²³⁾.**

Se puede considerar su uso para reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes en ritmo sinusal, con una FE \leq 35% y una frecuencia cardiaca \geq 70 lpm, que no toleran los BB. Los pacientes deben recibir además un IECAS (o ARA II) y AA. **Recomendación de Clase IIb, Nivel de evidencia C⁽²³⁾.**

La Ivabradina es un inhibidor específico de la corriente If del nodo sinusal que reduce la frecuencia cardíaca en pacientes en ritmo sinusal sin afectar a la contracción miocárdica ni la presión arterial.

En diferentes estudios epidemiológicos se ha demostrado la asociación entre frecuencia cardíaca elevada y mayor mortalidad cardiovascular. Especialmente en pacientes con cardiopatía coronaria, el aumento de la frecuencia cardíaca se ha identificado como un predictor independiente de mortalidad cardiovascular.

De hecho, la disminución de la frecuencia cardíaca es uno de los mecanismos principales de actuación de los betabloqueantes, que como ya hemos visto, han demostrado ampliamente reducir la mortalidad en la insuficiencia cardíaca. Llegar a las dosis diana de BB en los pacientes con IC a veces puede resultar muy difícil debido principalmente a la tendencia a la hipotensión arterial, lo que ha contribuido al desarrollo de nuevos fármacos que induzcan bradicardia. La Ivabradina constituye uno de estos fármacos y ha demostrado ser efectiva para reducir la frecuencia cardíaca en pacientes en ritmo sinusal, mejorando el pronóstico de los pacientes con IC, además de tener efectos anti-isquémicos y anti-anginosos.

- Evidencia científica:

El ensayo SHIFT evaluó el efecto de la reducción de la frecuencia cardíaca en la IC FED, mediante el uso de Ivabradina. Se incluyeron pacientes con IC en ritmo sinusal

y FEVI \leq 35% y una frecuencia cardíaca \geq 70 lpm. La variable primaria de valoración fue la combinación de muerte cardiovascular o hospitalización por IC descompensada, a expensas sobretudo de una reducción muy significativa de los ingresos hospitalarios y de la muerte por IC, ambas del 26%. Como peculiaridades mencionar que aunque el porcentaje de pacientes en tratamiento con BB fue alto, solo el 26% recibía la dosis máxima aconsejada en las guías de práctica clínica y, solo en el 56% de pacientes la dosis BB alcanzaba el 50% de la dosis máxima. En este subgrupo de pacientes el efecto beneficioso de Ivabradina fue menos marcado, no siendo significativo para el objetivo primario, ni para mortalidad, pero si redujo de forma significativa las hospitalizaciones por IC descompensada⁽²⁰³⁾.

- Nuevos fármacos en investigación.

LCZ696.

Molécula de acción dual, inhibe la neprilisina (endopeptidasa que degrada péptidos natriuréticos) y el receptor de la angiotensina 2. Aumenta diuresis y tiene efectos vasodilatadores y antifibróticos.

Estudio PARADIGM-HF; Realizado en 8.436 pacientes con IC sintomática y fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$. El objetivo primario del estudio era el *edd point* combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Se aleatorizó a los pacientes a recibir LCZ696 200 mg/12 h o Enalapril 10 mg/12 h, además del tratamiento médico óptimo. Tras un seguimiento medio de 27 meses, el estudio fue interrumpido de forma precoz por resultados favorables a la nueva molécula. En comparación con el Enalapril, el LCZ696 mostró una reducción del 16% en la mortalidad total, del 20% en la muerte cardiovascular y del 21% de hospitalización por IC. Los efectos secundarios más frecuentes con LCZ696 fueron la hipotensión y el angioedema no grave; en cambio se redujo la aparición de insuficiencia renal, hiperpotasemia y tos en comparación con Enalapril⁽²⁰⁴⁾. Su principal limitación es por tanto la hipotensión. Son resultados prometedores pero habrá que esperar a próximos estudios para confirmar los beneficios y la aplicabilidad clínica real.

Serelaxina.

Forma recombinante de la hormona relaxina-2 humana, secretada de forma fisiológica en el embarazo. Aumenta la distensibilidad arterial, el gasto cardiaco y el flujo renal.

Estudio RELAX-AF; 1.161 pacientes. Mejoría de la disnea y mortalidad a los 6 meses en IC aguda FED y FEP. No efecto sobre las hospitalizaciones⁽²⁰⁵⁾.

Omecamtiv Mecarbil.

Activador de la miosina cardiaca. Aumenta la contractilidad cardiaca.

Estudio ATOMIC-AHF; 613 pacientes. No mejoría de disnea ni hospitalizaciones en IC FED aguda, discreta mejoría a dosis altas, en estudio para IC crónica⁽²⁰⁶⁾.

Estimuladores de la guanidil ciclasa soluble. Cinaciguat y Riociguat.

Nuevos vasodilatadores, reducen la presión enclavada del capilar pulmonar, aumentan el gasto cardiaco y reduce las resistencias pulmonares y sistémicas.

Tratamiento de la IC aguda descompensada. Estudio en marcha con Cinaciguat suspendido por hipotensión. Estudio con Riociguat para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con mejora de la distancia caminada en el test de 6 minutos⁽²⁰⁷⁾.

1.6.3. Desfibrilador automático implantable (DAI).

Los principales mecanismos de muerte en los pacientes con insuficiencia cardiaca son el fallo progresivo de bomba, la muerte súbita inesperada y la muerte súbita durante los episodios de descompensación. Las arritmias ventriculares malignas juegan un papel principal en la muerte súbita cardiaca. En IC son frecuentes los complejos ventriculares prematuros así como los episodios asintomáticos de taquicardias ventriculares no sostenidas, sobre todo en pacientes con ventrículo dilatado o disfunción ventricular, y conllevan peor pronóstico de la enfermedad.

La severidad de IC se ha asociado a una mayor tasa de mortalidad y a un mayor número de casos de muerte súbita en términos absolutos⁽²⁰⁸⁾.

A pesar del desarrollo de fármacos que reducen el mecanismo neurohormonal que podría estar en relación con la aparición de arritmias, estos tienen capacidad limitada para detenerlas una vez instauradas; el implante de desfibrilador automático (DAI) es una alternativa en la prevención de muerte súbita asociada a dichas arritmias.

- Indicaciones Clase I en ESC Guidelines 2012⁽²³⁾:

- Prevención secundaria: Se recomienda implante de desfibrilador automático (DAI) en pacientes con arritmias ventriculares que causen inestabilidad hemodinámica con expectativa de vida mayor a un año y buena clase funcional, con el objetivo de reducir el riesgo de muerte súbita.

- Prevención primaria: Se recomienda implante de desfibrilador automático

en pacientes con síntomas relacionados con insuficiencia cardiaca en situación funcional NYHA II-III y fracción de eyección igual o inferior al 35% a pesar de tres meses de tratamiento

médico óptimo cuya expectativa de vida sea superior a un año con el fin de reducir el riesgo de muerte súbita. En este subapartado, el nivel de evidencia es mayor para pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico (una vez hayan pasado al menos cuarenta días del último episodio de infarto de miocardio) respecto a la miocardiopatía dilatada no isquémica.

- Evidencia científica:

Cardiopatía isquémica.

-MADIT y MUSTT⁽²⁰⁹⁾ ⁽²¹⁰⁾: Los estudios MUSTT y MADIT y demostraron que el uso profiláctico de DAI con infarto de miocardio previo y disfunción sistólica moderada a severa era capaz de reducir la mortalidad global. En ambos estudios, se incluyeron pacientes con FE<35% o pacientes con FE<40% con taquicardias ventriculares no sostenidas o taquicardias ventriculares sostenidas inducidas en estudio electrofisiológico. En el previamente mencionado MADIT II, se incluyeron exclusivamente pacientes con FE<30%.

-Estudio SCD-HeFT trial⁽²¹¹⁾: Se incluyeron 2.521 pacientes con FE menor o igual a 35% (52% con cardiopatía isquémica) y clase funcional II y III de la NYHA, que se aleatorizaron para recibir implante de DAI, tratamiento con amiodarona o placebo. Se realizó un seguimiento durante 46 meses, evidenciándose una reducción global en las tasas de mortalidad en el subgrupo de pacientes asignados al grupo DAI en comparación con placebo, con resultados similares entre pacientes con cardiopatía isquémica y con miocardiopatía dilatada no isquémica. La amiodarona no aportó beneficios en cuanto a supervivencia. Por otro lado, la terapia con DAI no mostró incremento de efectos adversos significativos en relación con deterioro de calidad de vida, observándose un incremento del bienestar psicológico a corto plazo.

Miocardiopatía dilatada no isquémica.

-Un metaanálisis de cinco estudios que incluía 1.854 pacientes publicado antes que el estudio SCD-HeFT valoró el uso de DAI en prevención primaria en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, observándose una reducción significativa de la mortalidad respecto a tratamiento médico óptimo⁽²¹²⁾.

- Otras consideraciones generales en el implante de DAI:

- Debe considerarse el implante de desfibrilador automático tras, al menos, tres meses de tratamiento médico óptimo. El tratamiento médico óptimo debe incluir BB, IECAS o ARA II y antagonistas de la aldosterona. En momentos puntuales, y destinado a aliviar la congestión, el tratamiento diurético está indicado, así como el control adecuado de la frecuencia cardiaca. Si tras este periodo el paciente experimenta una mejoría tal, que le lleve a no cumplir criterios de implante de DAI en prevención primaria, la decisión de tratamiento con dispositivo debe diferirse.
- La terapia con desfibrilador no está indicada en pacientes con clase NYHA IV, con síntomas refractarios a pesar de tratamiento médico, y que no son candidatos a implante de resincronizador, asistencia ventricular o trasplante cardiaco. Las guías de práctica clínica consideran que la expectativa de vida de estos pacientes es reducida, con alta probabilidad del fallo de bomba como mecanismo de muerte en este subgrupo de pacientes.
- Las guías insisten en la necesidad de dar información precisa al paciente de las implicaciones que conlleva el implante del desfibrilador, incluyendo la posibilidad de terapias inapropiadas.
- En determinadas situaciones puede resultar apropiado desconectar las terapias del desfibrilador. Esta decisión debe tomarse de acuerdo con el paciente y/o cuidador tras proporcionarle la información adecuada al respecto.

1.6.4. Terapia de resincronización cardiaca (TRC).

La presencia de bloqueo auriculoventricular y trastornos de conducción intraventricular es común en pacientes con insuficiencia cardiaca, provocando empeoramiento de la mecánica ventricular según evoluciona la enfermedad. La prolongación del intervalo auriculoventricular reduce el tiempo de llenado del ventrículo izquierdo en diástole retrasando la contracción en sístole a expensas del llenado diastólico precoz. Por otro lado, tras finalizar el llenado auricular, el inicio de la contracción ventricular se encuentra retrasado y cuando las presiones del ventrículo izquierdo superan a las auriculares, puede aparecer insuficiencia mitral. En pacientes con trastorno de la conducción intraventricular se produce además un efecto deletéreo en la función ventricular debido a la aparición de asincronía. La terapia de

resincronización restablece la sincronía auriculo-ventricular e intraventricular, mejora la insuficiencia mitral y promueve el remodelado inverso⁽²¹³⁾.

Hablamos de asincronía o disincronía ventricular cuando nos referimos al retraso electromecánico identificable en distintas técnicas de imagen cardíaca, incluido el ecocardiograma. Un importante porcentaje de pacientes con IC presentan QRS ancho, que es un importante marcador de presencia de asincronía ventricular. La terapia de resincronización se basa también en la disminución del retraso electromecánico, traducido en una disminución de la duración del complejo QRS tras el correcto implante de un dispositivo resincronizador⁽²¹⁴⁾.

- Criterios de duración del QRS.

Las actuales guías de práctica clínica no recomiendan el uso de terapia de resincronización en pacientes con complejo QRS menor de 120 milisegundos (ms). La mayoría de ellas coinciden en la necesidad de dicha terapia en pacientes con prolongación del QRS más allá de los 150 ms. La controversia entre los distintos textos científicos se encuentra en aquellos individuos con QRS entre 120 y 150 ms, ya que diversos metaanálisis sugieren un posible menor beneficio de la terapia de resincronización cuando la duración del QRS es de 149 ms o menos. Los pacientes que presentan QRS ancho tienen un peor pronóstico que no se explica completamente por la disfunción ventricular. La combinación disfunción ventricular-bloqueo de rama se asocia con cifras más altas de mortalidad, más aun cuanto más ancho es el complejo QRS.

En cuanto a la morfología del retraso de la conducción intraventricular, los estudios muestran que la mortalidad por cualquier causa, incluida la muerte súbita, es mayor en los pacientes con morfología de bloqueo de rama izquierda respecto a los que presentan bloqueo de rama derecha. El estudio MADIT-CRT mostró que los pacientes con cardiopatía isquémica con fracción de eyección inferior al 30% en clases NYHA I y II con bloqueo de rama izquierda asociado, presentaron una mortalidad a 3 años del 12% respecto al 4% de los pacientes que presentaban bloqueo de rama derecha.⁽²¹⁵⁾

-Criterios de clase funcional NYHA.

En cuanto a clase funcional de la NYHA, los distintos estudios incluyeron pacientes de todas las categorías, si bien es cierto que la mayor experiencia se ha adquirido con pacientes en clase funcional III y con fracción de eyección menor al 35%.

En lo referente a la clase funcional IV, los ensayos publicados para terapia de resincronización solo incluyen en torno al 10% de pacientes con estas características.

- Indicaciones en ESC Guidelines 2012 ⁽²³⁾:

Indicaciones clase I:

-Pacientes en ritmo sinusal en clase funcional III de la NYHA o clase IV con manejo ambulatorio con expectativa de vida superior al año, con fracción de eyección inferior o similar al 35%, QRS mayor de 120 ms y morfología de bloqueo de rama izquierda. Esta indicación es válida tanto para marcapasos resincronizador (MCP-TRC) como para DAI resincronizador (DAI-TRC).

-Pacientes en ritmo sinusal en clase funcional II/IV de la NYHA, con FE < 35% y con QRS de anchura superior a 130 ms, con morfología de bloqueo de rama izquierda con expectativa de vida superior a un año. Para este se recomienda preferentemente DAI-TRC respecto a MCP-TRC.

Indicaciones IIa:

-Las indicaciones clase I se limitan a pacientes con bloqueo de rama izquierda en ritmo sinusal. En caso de que un individuo no presente esta morfología, la indicación de resincronizador es más dudosa, siendo el mayor grado de recomendación IIa. Para estos pacientes, el criterio de anchura de QRS es más estricto: 150 ms.

Asimismo, el criterio de fracción de eyección, a diferencia de las indicaciones clase I, en donde se mantiene constante la cifra de 35%, varía en las indicaciones IIa dependiendo de la clase funcional:

- FEVI 35% o inferior para NYHA III y IV ambulatoria. Indicación similar para MCP-TRC y DAI-TRC.
- FEVI 30% o inferior para NYHA II. Preferiblemente DAI.

Indicaciones para pacientes en fibrilación auricular:

Se establecen recomendaciones clase II en pacientes con fibrilación auricular, en clase funcional III de la NYHA o IV con manejo ambulatorio, con QRS superior a 120 ms y fracción de eyección inferior o igual al 35%.

- IIa: si el paciente se somete a ablación del nodo AV como estrategia de control de frecuencia.
- IIb: Pacientes que presentan incompetencia cronotropa.

En estas indicaciones se considera la posibilidad de implante tanto de DAI-TRC como de MCP-TRC.

- Evidencia científica:

MADIT-CRT⁽²¹⁵⁾: Aleatorizó pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica en clase I y II de la NYHA y pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica en clase funcional II, con FE inferior o igual al 30%, con QRS mayor a 130 ms y tratamiento médico óptimo a recibir DAI-TRC o DAI solo. Se produjo un beneficio significativo en el grupo de resincronizador en cuanto a reducción del conjunto de muerte y eventos cardiovasculares relacionados con insuficiencia cardiaca, con cifras de beneficio comparables en pacientes con cardiopatía isquémica y sin ella. También se observó un mayor beneficio en mujeres, pacientes con bloqueo de rama izquierda y QRS mayor a 150 ms. El 15% de los pacientes incluidos en este estudio presentaban clase funcional I, por lo que se ha sugerido el beneficio de la terapia de resincronización en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico en clase funcional I con fracción de eyección menor del 30% y bloqueo de rama izquierda con QRS mayor de 150 ms.

RAFT⁽²¹⁶⁾: Comparó el uso de DAI-TRC con respecto a DAI solo en pacientes con ICC en clase funcional II y III de la NYHA, con FEVI inferior o igual al 30% y QRS mayor de 120 ms. Este estudio mostró una reducción significativa en el grupo de TRC en cuanto a número de hospitalizaciones y, a diferencia de estudios previos, también demostró una reducción significativa en tasas de mortalidad en pacientes en clase II. Al igual que en MADIT-CRT⁽²¹⁵⁾, los pacientes que más se beneficiaron de la terapia de resincronización fueron aquellos con duración del QRS superior a 150 ms y morfología de bloqueo de rama izquierda, aunque esta última asociación se mostró más débil que en otros ensayos.

REVERSE⁽²¹⁷⁾: Se aleatorizaron 610 pacientes con IC en clase II de la NYHA, FE menor o igual al 40% y QRS mayor a 120 ms a los que se había implantado correctamente un dispositivo resincronizador, a tener activa o no la terapia durante el tiempo de seguimiento (12 o 24 meses según se realizase en Europa o en Norteamérica). Todos ellos recibieron tratamiento médico óptimo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. El tiempo hasta la siguiente hospitalización por IC fue más prolongado en el grupo con la terapia activa, así como la reducción del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. No se evidenciaron claros beneficios en cuanto a reducción de mortalidad en el grupo con la terapia activa, probablemente en relación con el valor de FE establecido como criterio de inclusión, superior al de otros estudios dirigidos a evaluar la terapia de resincronización⁽²¹⁸⁾.

MIRACLE ICD II⁽²¹⁹⁾: Se incluyeron pacientes en clase NYHA II por insuficiencia cardiaca que estuviesen recibiendo tratamiento médico máximo tolerado según las guías de práctica clínica. El criterio de inclusión respecto a FE era del 35% o menor, mientras que el de anchura del QRS era de 130 ms o mayor. Este estudio evidencio mejoría en aquellos pacientes que recibieron DAI-TRC respecto a los que solo recibieron DAI en un combinado de eventos clínicos tras 6 meses de seguimiento, así como de parámetros de remodelado y función ventricular. Sin embargo, no se observó un aumento significativo en la capacidad de ejercicio en los pacientes del grupo resincronizador.

Resumen/Recomendaciones generales:

- El sexo femenino, la presencia de miocardiopatía dilatada de origen no isquémico, la anchura del QRS superior a 150 ms y el bloqueo de rama izquierda son predictores de buena respuesta al tratamiento con resincronizador.
- El remodelado inverso tiene un papel favorable en la reducción de eventos arrítmicos.
- Los documentos de consenso actuales coinciden en que está indicado el implante de resincronizador en pacientes con ICC en clase funcional II, III o IV ambulatoria, con FE inferior o igual al 35%, ritmo sinusal, QRS ancho y bloqueo de rama izquierda.
- No queda clara la superioridad del DAI-TRC respecto al MCP-TRC a la hora de reducir mortalidad total debido a la falta de estudios que comparen directamente ambos dispositivos.

1.6.5. Cirugía de revascularización coronaria.

La cardiopatía isquémica es una de las etiologías fundamentales en la insuficiencia cardiaca. La cirugía de revascularización coronaria guiada por técnicas de viabilidad miocárdica en pacientes seleccionados ha demostrado un claro beneficio.

El éxito del procedimiento pasa por una adecuada selección de los pacientes candidatos a cirugía, considerando otras posibilidades (como el trasplante cardiaco) y planteando un abordaje multidisciplinar.

La indicación de cirugía de revascularización y sus beneficios están descritos para pacientes con enfermedad arterial coronaria grave e IC, tanto con función sistólica preservada como con función sistólica deprimida.

Los predictores principales de buen pronóstico tras cirugía descritos son: la presencia de angina clínica, territorio viable, la ausencia o menor dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo, y el uso en la derivación de arteria mamaria interna.

Aunque hay bastantes diferencias entre el perfil clínico de los pacientes en los estudios publicados sobre la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con IC, especialmente en el grado de disfunción del VI, la mortalidad operatoria puede considerarse baja, pues oscila entre el 1,6% y el 11%. La supervivencia a los 5 años publicada estaría entre el 60% y el 80% y la supervivencia a 10 años entre el 20% y el 80%⁽²²⁰⁾⁽²²¹⁾.

Además de la disminución de la mortalidad, los pacientes tratados con cirugía de revascularización en IC han demostrado una mejoría significativa de la FEVI, mejor clase funcional NYHA, disminución de los episodios graves de angina y hospitalización por IC y mejoría de la calidad de vida⁽²²²⁾.

Cabe destacar el reciente estudio STICH⁽¹²⁷⁾; realizado en 2.136 pacientes con ICFED (FE≤35%) y enfermedad arterial coronaria menos grave, se comparó la estrategia de revascularización coronaria frente al tratamiento médico óptimo. La población de estudio eran pacientes más jóvenes, mayoría varones, clase NYHA II/III y libres de angina o angor clase funcional II. No se obtuvieron resultados en el *end point* primario de reducción de mortalidad por cualquier causa pero sí en el *end point* secundario combinado de mortalidad cardiovascular (reducción 19%) y mortalidad por cualquier causa o ingreso hospitalario (reducción 26%).

La indicación de cirugía de revascularización coronaria recogida en las Guías de Práctica Clínica incluye pacientes con IC, angina y estenosis significativa de tronco coronario izquierdo o enfermedad de 2 o 3 vasos y con esperanza de vida superior a un año, para conseguir la prevención del riesgo de muerte prematura u hospitalización cardiovascular. Debe considerarse la revascularización percutánea en pacientes no aptos para cirugía. Y no está recomendada la cirugía para pacientes sin viabilidad ⁽²³⁾.

1.6.6. Cirugía de remodelado ventricular.

Tras un infarto de miocardio extenso, el daño isquémico miocárdico puede conllevar una asinergia de la pared ventricular en relación a la función global del VI. Además del problema en la motilidad segmentaria, se produce con el tiempo un cambio en la forma del VI, proceso que se denomina remodelado ventricular, en el que la región infartada del miocardio se adelgaza y se dilata, lo que conduce a una distorsión de la geometría ventricular. De esta forma, el corazón se vuelve cada vez más esférico, con volúmenes ventriculares mayores y con disminución de la función contráctil que, finalmente, es la causa que conlleva a la disfunción ventricular y la clínica de IC.

La cirugía de remodelado ventricular representa una alternativa en pacientes con IC, cardiopatía isquémica, disfunción ventricular y amplia disquinesia y remodelado ventricular. Se plantea como tratamiento quirúrgico combinado junto a los procedimientos de revascularización coronaria e intervención sobre la válvula mitral.

No existen estudios suficientes para establecer criterios de selección de pacientes o indicaciones definidas. En el estudio STICH ⁽¹²⁷⁾, aunque con numerosas críticas metodológicas, no se encontraron beneficios.

En las guías actuales no se recomienda su uso ⁽²³⁾.

Serán necesarios más análisis, que evalúen los beneficios y riesgos de la técnica para obtener resultados concluyentes.

1.6.7. Cirugía valvular.

La cardiopatía valvular puede causar o empeorar la IC. En general las indicaciones y consideraciones para la cirugía valvular en pacientes con IC pueden superponerse a las de las guías clínicas de la ESC para el manejo de valvulopatías.

Las consideraciones especiales más importantes a tener cuenta en estos pacientes son la frecuencia de disfunción ventricular y comorbilidad asociada, que aumentan el riesgo pre y postoperatorio y obligan a una valoración individual y multidisciplinar de cada caso.

Mención especial ocupa la Insuficiencia mitral (IM) de origen isquémico.

Muchos de los pacientes con disfunción ventricular izquierda secundaria a cardiopatía isquémica presentan IM asociada, lo cual reporta un claro empeoramiento pronóstico, mortalidad de más del 50% al año de seguimiento. Además, independientemente de la etiología específica de la IC, una gran mayoría de los pacientes con disfunción sistólica muestran remodelado ventricular que conlleva dilatación progresiva del VI, deficiente coaptación valvular mitral e IM. Una sobrecarga de volumen provocada por la IM de forma mantenida, puede a su vez, dilatar más AI y VI y convertirse en un proceso cíclico, con resultado de disfunción ventricular y valvulopatía mitral severa.

La reparación valvular mitral o la sustitución valvular mitral ayudan a poner fin a este problema cíclico, previniendo una mayor dilatación ventricular, lo que comportaría mayor supervivencia y mejor calidad de vida. Muchos cirujanos optan por reparar o reemplazar la válvula mitral durante el mismo procedimiento quirúrgico de revascularización.

Recientemente se han publicado los resultados de un subestudio del STICH que ha confirmado el papel deletéreo de la IM en pacientes con IC y disfunción del VI, y ha demostrado mejoría en los pacientes en los que se corregía la IM de grado moderado-severo (223).

Las guías de práctica clínica recomiendan la cirugía de la válvula mitral en pacientes con una indicación primaria de cirugía de revascularización coronaria e IM severa isquémica con FEVI >30% (Clase I), y la reparación de la válvula mitral en pacientes con una indicación primaria de cirugía de revascularización coronaria e IM moderada isquémica, siempre y cuando la reparación de la válvula sea factible y se realizada por cirujanos con experiencia (Clase IIb) (23).

Serán necesarios más estudios de comparación entre reparación y sustitución valvular mitral así como de abordaje percutáneo de la insuficiencia.

1.6.8. Dispositivos de asistencia ventricular mecánica (AVM).

La asistencia ventricular mecánica (AVM) se define como todos aquellos dispositivos capaces de generar flujo circulatorio para sustituir parcial o totalmente la función del corazón en situaciones agudas o crónicas de fracaso cardíaco severo que no responde a otros tratamientos. Las AVM pueden proporcionar apoyo hemodinámico al ventrículo izquierdo (VI), al derecho (VD) o a ambos, e incluso pueden sustituir completamente sus funciones tras el explante del corazón.

Los pacientes con disfunción ventricular severa e IC avanzada o refractaria al tratamiento médico presentan una elevada morbi-mortalidad.

Hasta ahora el trasplante cardíaco era el único tratamiento que podía mejorar el pronóstico en estos casos, con las limitaciones que este comporta. El trasplante solo puede aplicarse a un número reducido de pacientes, y en los últimos años ha aumentado el tiempo en lista de espera y muchos de estos pacientes se deterioran, precisan ingresos repetidos y presentan una mayor mortalidad. Hay que resaltar además que muchos de los pacientes con IC avanzada o terminal tienen una edad avanzada, por tanto, no son candidatos a trasplante, y han agotado todas las opciones alternativas de tratamiento⁽²²⁴⁾.

La aparición de las AVM desde hace años permite mantener la hemodinámica de los pacientes con IC refractaria y disfunción ventricular izquierda, que de otra forma presentarían un pronóstico infausto⁽²²⁵⁾.

Las series publicadas más recientemente, especialmente con bombas de flujo continuo para soporte del VI (dispositivo más usado en nuestro medio ECMO: Extracorporeal membrane oxygenator), muestran datos de morbilidad y mortalidad muy cercanos a los observados con el trasplante de corazón.

Cada vez más en la actualidad se está sugiriendo la indicación más precoz del implante de AVM, especialmente en pacientes menos críticos. Existen en marcha estudios prometedores en este sentido en un esfuerzo por definir poblaciones específicas de pacientes con más

probabilidades de éxito en la terapia con bombas de flujo continuo para soporte del VI (REVIVE-IT y ROADMAP).

A la vez se están desarrollando nuevos dispositivos más fiables y duraderos, lo que, junto con la mejoras técnicas y estrategias para un mejor cuidado perioperatorio, pueden traducir menores tasas de complicaciones y hospitalizaciones más cortas. Con todo ello, se espera que en el futuro la terapia con AVM sea más coste-efectiva y de mayor aplicabilidad.

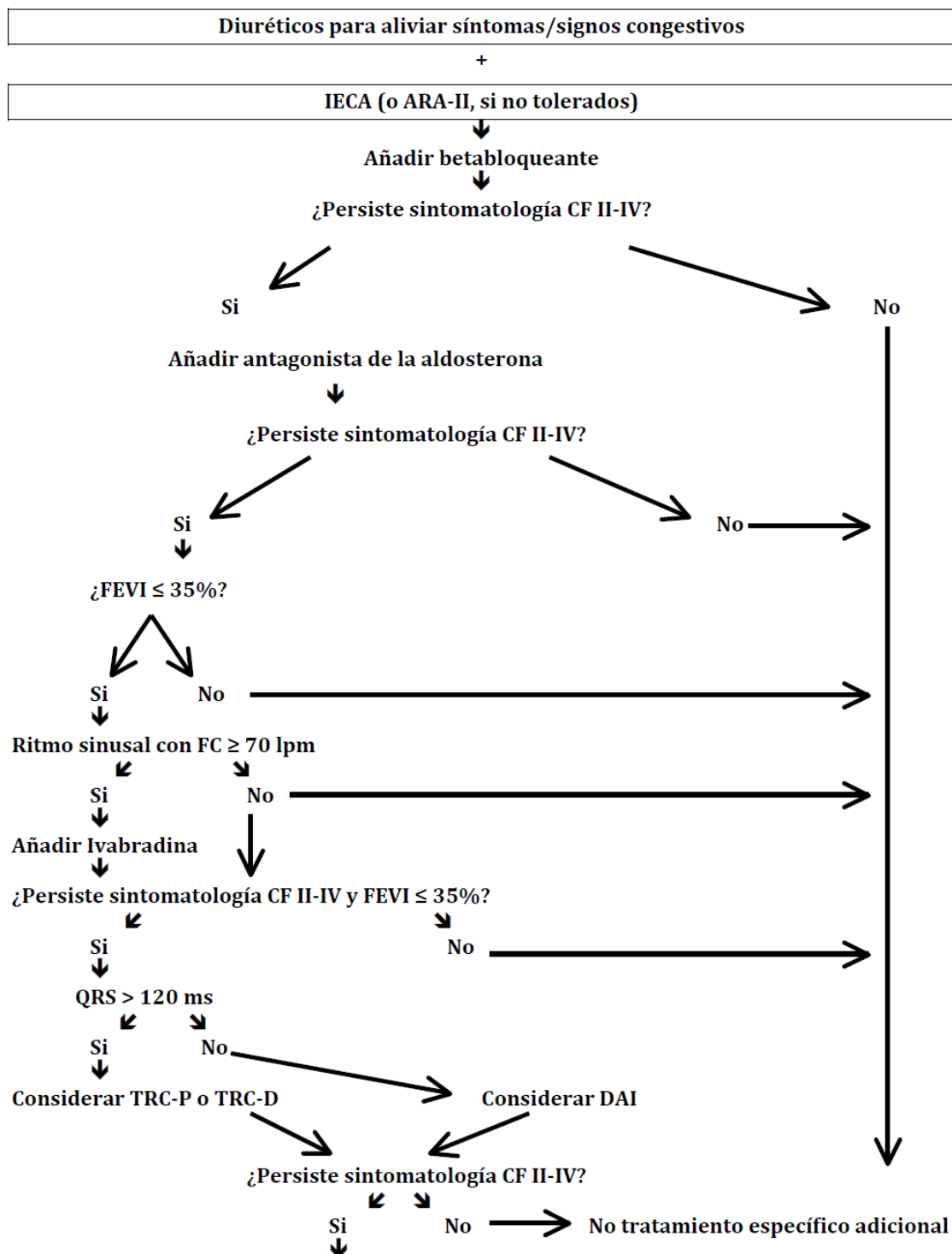
1.6.9. Trasplante cardiaco.

A pesar de los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada, la mortalidad continua siendo elevada y para un grupo seleccionado de pacientes, el trasplante cardiaco (TC) es la única alternativa de tratamiento ⁽²³⁾. En pacientes con IC refractaria, el TC proporciona una mejoría importante en la supervivencia y calidad de vida, siempre que se apliquen los criterios correctos de selección del receptor.

Aparte de la escasez de donantes de corazón, los principales obstáculos al trasplante son consecuencia de la poca efectividad y las complicaciones del tratamiento inmunosupresor a largo plazo (rechazo mediado por anticuerpos, infección, hipertensión, insuficiencia renal, malignidad y vasculopatía de la arteria coronaria) ⁽²³⁾.

No obstante, la supervivencia tras el TC ha mejorado con los años, y según los datos del último registro internacional, la vida media alcanza actualmente los 11 años. El periodo de mayor riesgo tras el TC es el primer año, con una mortalidad cercana al 20%. Entre los pacientes que sobreviven al primer año, la supervivencia media es de 14 años ⁽²²⁶⁾. Según el último registro español de TC, la causa más frecuente de fallecimiento fue el fallo precoz del injerto seguido de la infección, más frecuentes en el primer mes y primer año tras el trasplante respectivamente ⁽²²⁷⁾.

Figura 8. Algoritmo de tratamiento para la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida. Guía práctica clínica ESC 2012 (modificado)



Considerar digoxina y/o hidralazina/nitrato.
Si estadio final, considerar dispositivo de asistencia VI y/o trasplante

1.7. INSUFICIENCIA CARDIACA Y FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA.

1.7.1. Términos descriptivos y Epidemiología.

Tradicionalmente se ha conocido esta entidad como insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica, no obstante dado que la disfunción diastólica de ventrículo izquierdo no es exclusiva de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, sino que puede aparecer también en la insuficiencia cardiaca sistólica o con fracción de eyección reducida, se prefiere la denominación de ICFEP⁽²²⁸⁾.

La ICFEP es en realidad un conjunto de entidades patológicas que tienen en común el presentar un cuadro clínico compatible con IC, tener una función sistólica conservada y una alteración cardiaca estructural.

Como tal, la ICFEP parece tener un perfil epidemiológico y etiológico diferente de la IC sistólica. Su prevalencia exacta no es conocida aunque diferentes estudios la sitúan entre un 39% y un 71% del total de pacientes con IC⁽⁷⁾. Datos recientes publicados en nuestro país, procedentes del Registro RICA de pacientes con insuficiencia cardiaca ingresados en Servicios de Medicina interna españoles, aportan una prevalencia del 58%⁽²²⁹⁾.

Los pacientes con ICFEP tienen, en general, una mayor edad, son en mayor proporción mujeres y existe mayor prevalencia de obesos que los que padecen ICFED. Son menos propensos a tener enfermedad coronaria (37%-42%), y más a tener hipertensión arterial (70%-88%), hipertensión pulmonar (hasta un 83%) y fibrilación auricular (30%-37%).⁽²³⁰⁾ Se ha descrito un mejor pronóstico cardiovascular que para los pacientes con ICFED⁽²³¹⁾, sin embargo, esto ha sido discutido en los últimos años, ya que al presentar un mayor número de comorbilidades, la mortalidad en estos pacientes podría ser similar a la de aquellos con ICFED.

Debe resaltarse que a diferencia de los pacientes con ICFED, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado una mejoría en el pronóstico de los pacientes con ICFEP⁽⁷⁾.

1.7.2. Fisiopatología.

En la IC-FEP las alteraciones estructurales cardíacas van estar muy ligadas a la presencia de hipertensión arterial, que como hemos visto, aparece como entidad etiológica en la mayoría de los pacientes. Las cifras elevadas de presión arterial ocasionan a nivel cardíaco cambios adaptativos como son hipertrofia ventricular, remodelado concéntrico y aumento de la matriz extracelular, y trastornos funcionales en los mecanismos homeostáticos de calcio, todos ellos responsables de una relajación anómala y por tanto una disminución de la distensibilidad miocárdica^{(232) (233)}.

De hecho, para determinados autores la IC-FEP correspondería en cierta manera a una progresión acelerada de la cardiopatía hipertensiva⁽²³⁴⁾.

El diferente mecanismo de remodelado ventricular en IC-FEP e IC-FED, concéntrico y excéntrico respectivamente, con dilatación frecuente en la FED y prácticamente nula en FEP y su distinta respuesta a la sobrecarga de presión y volumen, parece constituir la razón que justifica la tan diferente respuesta terapéutica a fármacos vasodilatadores (IECAS y ARA II) y noradrenérgicos (betabloqueantes) en ambas entidades clínicas⁽²³⁵⁾.

1.7.3. Definición y diagnóstico.

Recordemos que la definición más validada para la IC-FEP, es la propuesta por las Guías de práctica clínica de la ESC 2012, basada en cuatro criterios⁽²³⁾:

1. Síntomas típicos de la IC, que incluyen: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, capacidad de ejercicio disminuida, astenia, aumento del tiempo de recuperación después del ejercicio, y edema maleolar.
2. Signos típicos de IC, que incluyen: ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, tercer ruido a la auscultación cardíaca (también conocido como ritmo de galope), latido de punta desplazado, y soplo cardíaco.
3. Ventrículo izquierdo (VI) no dilatado con fracción de eyección de VI (FEVI) normal o sólo ligeramente reducida $\geq 45-50\%$ (las guías consideran una FEVI entre 35% y 50% como una zona gris, difícil de decidir en muchas ocasiones si se trata de IC-FEP o IC-FED y recomiendan individualizar en cada caso).

4. Cardiopatía estructural relevante: que las guías definen como presencia de hipertrofia del VI y dilatación de aurícula izquierda y / o presencia de signos de disfunción diastólica. **(Tabla 4).**

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la IC-FEP son similares a las que presentan los pacientes con IC-FED, pudiendo aparecer en la IC-FEP todos y cada uno de los síntomas típicos de IC.

De forma típica sin embargo, los síntomas precoces incluyen cansancio, disnea, intolerancia al ejercicio y nicturia. En etapas precoces-intermedias pueden aparecer disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna, así como tos nocturna no productiva. En los estadios finales es habitual que aparezca disnea de reposo y edema^{(236) (237)}. Es típico asimismo que debido a la falta de distensibilidad del ventrículo izquierdo la aparición o descompensación de fibrilación auricular, así como una elevación brusca de la PA, puedan desencadenar un episodio de edema agudo de pulmón^{(238) (239)}.

Dado que el valor de la FEVI es realmente una variable continua, es difícil establecer un límite a partir del cual se pueda considerar que exista una mala función ventricular. De hecho, al revisar estudios publicados en pacientes con FEP se define en ellos un rango de FEVI que oscila del 35% al 50%. Las guías y consensos han establecido unos límites a partir de los cuales la función del VI puede ser considerada normal o preservada, fijados en una FEVI ≥ 45 -50%. Dado que la relajación depende de la carga y volumen telesistólico, este criterio de FEVI normal precisa para ser válido, de la constatación de que ambos volúmenes telediastólico y telesistólico sean también normales^{(23) (236)}.

Para evaluar la función diastólica, aunque como sabemos, el “*gold standard*” sería la realización de un cateterismo cardiaco par estimar curvas de presión-volumen, en la práctica clínica habitual, la ecocardiografía es el método más usado, rápido y asequible. Un resumen de la información ecocardiográfica más relevante en la IC-FEP sería:

- Estudio del flujo transmitral, que se caracteriza por una onda de llenado rápido precoz en la diástole, y una onda de llenado tardío debida a la contracción auricular. Cuando existe una alteración de la relajación, estos patrones se alteran, con aparición de disfunción diastólica. Inicialmente aparece el patrón típico de alteración de la relajación, posteriormente un

patrón pseudonormal y finalmente, conforme avanza la DD, se desarrolla un patrón restrictivo.

- Doppler tisular: Consiste en la medición de la velocidad del llenado precoz del ventrículo a nivel del anillo mitral, mediante su medición vía Doppler a nivel de los tejidos cardiacos. Nos permite diferenciar el patrón normal del pseudonormal, y la hipertrofia adaptativa y fisiológica del atleta, a la hipertrofia patológica. Además, correlacionándolo con el flujo transmitral precoz nos aporta datos muy precisos de la disfunción diastólica de modo que una ratio entre el valor de E (velocidad protodiastólica mitral) y el de e' (velocidad protodiastólica en el anillo mitral por Doppler tisular) mayor de 15 es significativo de la existencia de alteración diastólica, mientras que una ratio inferior a 8 descarta la existencia de DD. Existe igualmente un área menos definida entre 8 y 15. La única limitación de este sistema es la afectación orgánica del anillo mitral por isquemia, valvulopatía, o calcificación, o bien por presencia de pericarditis constrictiva.

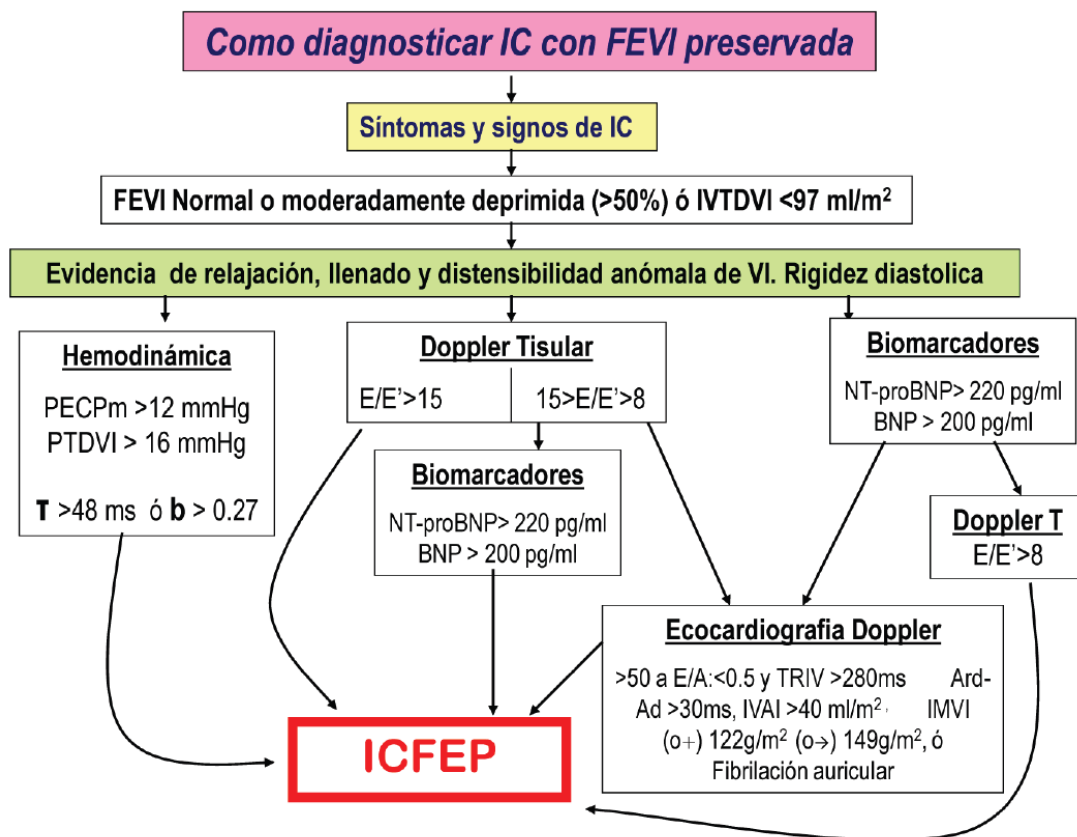
- Presión sistólica de la arteria pulmonar: cuando es mayor de 34 mmHg, en ausencia de disfunción sistólica e hipertensión pulmonar precapilar, indica la existencia de una disfunción diastólica. (Ver apartado previo de diagnóstico, ecocardiografía).

En el consenso de la "European Association of Echocardiography" ante un paciente con signos y síntomas de IC, péptidos natriuréticos elevados, y en ausencia de hallazgos ecográficos claros de disfunción sistólica, la sola presencia de alguno de los siguientes datos ya es compatibles con el diagnóstico de IC-FEP: ⁽²³⁶⁾

- Hipertrofia ventricular grave: definida como un índice de masa ventricular izquierda >122 g/m² en mujeres y >149 g/m² en hombres.
- Presencia de FA.
- Dilatación de aurícula izquierda: definida como índice de volumen de aurícula izquierda > 40 ml/m².

En la **Figura 9** se expone el algoritmo propuesto por Paulus para el diagnóstico de la IC-FEP ⁽²³⁶⁾.

Figura 9. Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.



Fuente: Paulus et al Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology (2007).

1.7.4. Tratamiento.

A diferencia de lo que ocurre con la ICFED, cuyo tratamiento está basado en un amplio número de evidencias, establecidas por ensayos clínicos aleatorizados consistentes, el manejo de la ICFEP es básicamente empírico y fundamentado en conceptos fisiopatológicos, ya que las evidencias acumuladas hasta el momento son muy limitadas. De hecho, no disponemos, hasta este momento, de evidencias directas, provenientes de ensayos clínicos aleatorizados, que demuestren una reducción significativa de la mortalidad por el uso de ningún tratamiento en esta patología.

Así, el tratamiento de la ICFEP se basa sobre todo en la opinión de expertos, y en resultados de estudios de menor relevancia que los ensayos clínicos. Están realizados en una población más reducida, o con objetivos primarios no clínicos ni de morbilidad, sino

principalmente anatómo-fisiopatológicos (disfunción diastólica y/o reducción de la hipertrofia miocárdica).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que ha intentado resumir la evidencia existente, en cuanto a resultados de morbimortalidad, en ensayos clínicos realizados con fármacos en el tratamiento de la IC-FEP. En este metaanálisis se evaluó el efecto que las intervenciones farmacológicas tienen sobre la capacidad de ejercicio, la función diastólica, y la mortalidad. Para ello, Holland y colaboradores ⁽²⁴⁰⁾ incluyen estudios realizados con fármacos de prácticamente todos los grupos de antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, calcioantagonistas, antagonistas de la aldosterona, betabloqueantes y alfabloqueantes. Se realizó además una regresión para evaluar el impacto potencial de las diferentes covariables. Así se recogieron en total datos de 53.878 pacientes incluidos en 30 estudios publicados (18 ensayos clínicos aleatorizados con 11.253 pacientes y 12 estudios observacionales con 42.625 pacientes). Los resultados indican que el tratamiento farmacológico con antihipertensivos mejora la tolerancia al ejercicio pero no tiene ningún efecto sobre la mortalidad.

- Antagonistas del calcio.

Aunque el uso de calcioantagonistas en la IC-FEP es habitual, son pocas las evidencias de las que disponemos con este grupo terapéutico. Se ha comprobado el efecto sobre la disfunción diastólica de antagonistas no dihidropiridínicos y el efecto neutro de los dihidropiridínicos. Vamos a comentar los estudios disponibles en no dihidropiridínicos.

En la IC-FEP propiamente dicha, las únicas evidencias directas con calcioantagonistas proceden de 2 estudios con un número muy reducido de pacientes. En el estudio de Setaro et al ⁽²⁴¹⁾ se comparó el efecto de verapamilo frente a placebo en 20 hombres con disfunción diastólica, observando que la utilización de verapamilo aumentaba hasta en un 33% la capacidad de ejercicio. En el otro estudio, publicado por Hung et al ⁽²⁴²⁾, se analizó el efecto de verapamilo en 15 sujetos ancianos con IC en clase funcional II y III de la NYHA y FEVI preservada. Para ello se realizó un cuestionario de síntomas, una ergometría y una ecocardiografía al inicio y a los 3 meses. Los resultados mostraron mejoría en el grupo tratado con verapamilo en las tres variables analizadas.

Por todo lo expuesto, la utilización de calcioantagonistas en ICFEP parece obedecer más a razones fisiopatológicas (control de la frecuencia cardíaca, hipertensión e isquemia) que a evidencias existentes.

- Digoxina.

Los resultados del Digitalis Investigation Group Ancillary Trial ⁽²⁴³⁾ son concluyentes. No se constató ningún efecto beneficioso de la digoxina sobre la historia natural de la ICFEP. Este estudio fue realizado en 988 pacientes ambulatorios con ICFEP leve o moderada, con FEVI > 45% (mediana 53%) y ritmo sinusal. Se les aleatorizó a digoxina o placebo. Después de un seguimiento de 37 meses, aunque se apreció una tendencia no significativa respecto a un menor número de hospitalizaciones por IC, la digoxina no mostró ningún efecto sobre la mortalidad global, o sobre la hospitalización por cualquier causa. Por otra parte, se observó una tendencia no significativa de un mayor número de hospitalizaciones por angina inestable en el grupo de digoxina.

- Betabloqueantes (BB).

No existe ningún estudio realizado únicamente con bloqueadores beta en pacientes con ICFEP, no obstante los resultados del estudio SENIORS (que incluyó un 35% de pacientes con una FEVI superior al 35%) y los datos obtenidos de estudios de cohortes, y de otros con objetivos no clínicos, sugieren que la utilización de bloqueadores beta en la ICFEP puede ser beneficiosa.

Destaca el estudio de Dobre et al ⁽²⁴⁴⁾, en el que se analiza la relación entre la mortalidad y la prescripción al alta de bloqueadores beta a 443 pacientes con ICFEP, en clase funcional III ó IV, todos ellos con una FEVI superior o igual al 40%. Un total de 227 pacientes (51%) fueron tratados con un BB al alta, de ellos un 55% con Metoprolol, un 29% con Carvedilol y un 12% con Bisoprolol. Los pacientes fueron controlados durante un tiempo medio de 25 meses. Debe destacarse que el recibir un BB al alta se asoció con una reducción significativa de la mortalidad en un 43%. A pesar de lo espectacular del resultado, los autores reconocen que este efecto debería ser confirmado mediante estudios prospectivos aleatorizados.

Recientemente se han publicado 2 estudios retrospectivos que han tratado de analizar el papel de los betabloqueantes en la ICFEP. En el primero El Refai et al ⁽²⁴⁵⁾ analizaron los reingresos y fallecimientos de pacientes ingresados por IC. Los pacientes fueron divididos en

función de la administración o no de betabloqueantes al alta y de la FEVI (ICFEP vs ICFED), ajustándolo por las covariables de confusión y su exposición a otros fármacos. Del total de 1.835, 741 (40%) tenían ICFEP. Después de un seguimiento de más de 2 años, la administración de betabloqueantes se asoció a un descenso en el riesgo de muerte o reingreso en ambos grupos (ICFEP e ICFED) sin apreciarse diferencia entre ellos. En el estudio publicado por Nezvorum et al ⁽²⁴⁶⁾, se comparó el efecto del tratamiento BB administrado al menos durante 3 meses previos al ingreso sobre la mortalidad a 2 años de 345 pacientes con IC-FEP hospitalizados. El 44,6% fue tratado con betabloqueantes antes del ingreso. Estos pacientes presentaron una mortalidad 12,8% menor que los que no habían sido tratados de forma estadísticamente significativa.

El estudio SENIORS ⁽¹⁷⁸⁾ es el único ensayo clínico aleatorizado prospectivo en IC con betabloqueantes en el que se incluyeron pacientes con FEVI preservada. En este estudio se valoró el efecto sobre la mortalidad o la rehospitalización global de la adición de Nebivolol al tratamiento habitual. Para ello se incluyeron 2.128 pacientes mayores de 70 años, de los cuales un 35% tenía una FE superior al 35%. De ellos, 1.067 recibieron Nebivolol en dosis progresivas (de 1,25 mg a 10 mg diarios) y 1.061 placebo. Los pacientes en tratamiento activo presentaron reducciones significativas en cuanto al objetivo primario (14%) y la mortalidad global (12%). La reducción fue incluso mayor en el grupo de pacientes que tenían una FEVI > 35 % (reducción del 18%).

Hay que destacar 2 estudios aleatorizados realizados con Carvedilol en ICFEP, aunque en una muestra reducida y con objetivos no clínicos. En ellos se valoró el efecto que la administración de BB a pacientes con ICFEP tiene sobre diferentes marcadores subrogados, como los niveles de BNP o los parámetros ecocardiográficos. El primero es el realizado por Takeda et al ⁽²⁴⁷⁾. En él se estudió a 40 pacientes con ICFEP leve o moderada (FEVI > 45%) que fueron asignados de forma aleatoria a toma de Carvedilol o tratamiento convencional. Entre los tratados con Carvedilol se apreció una reducción significativa de los niveles de BNP, una mejoría significativa de la clase funcional de la NYHA y un aumento significativo de la capacidad de ejercicio.

El segundo es el estudio SWEDIC ⁽²⁴⁸⁾, en el que se valoran los efectos de Carvedilol en la función diastólica de pacientes diagnosticados de IC, con FEVI preservada y parámetros de disfunción diastólica. En este estudio, doble ciego, se incluyeron 113 pacientes, a los que se

añadió a su tratamiento habitual Carvedilol frente a placebo, de forma progresiva y durante 6 meses. Se valoraron los cambios en las variables de disfunción diastólica ecocardiográficas (ratio E/A, tiempo de desaceleración, tiempo de relajación isovolumétrica y ratio de velocidad de flujo venoso pulmonar sistólico/diastólico). Aunque no se alcanzó el objetivo primario, sí se observó una tendencia a la mejoría en los parámetros ecocardiográficos. También se apreció una mejoría significativa en la ratio E/A en los pacientes tratados con Carvedilol respecto a los tratados con placebo, particularmente en pacientes con frecuencias más altas de base.

- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS).

En el ensayo clínico PEP-CHF⁽²⁴⁹⁾ se comparó placebo con Perindopril (4 mg/día). Para ello se aleatorizó a un grupo de 850 pacientes, mayores de 70 años (55% mujeres), diagnosticados de IC y tratados con diuréticos. Se requirió la evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica, excluyéndose aquellos con disfunción sistólica y valvulopatía significativa. El objetivo primario fue una combinación de mortalidad por cualquier causa más hospitalización por IC. Aunque no se demostró una reducción del objetivo primario combinado al final del seguimiento (media de 2,1 años), sí se apreció al año de seguimiento una reducción casi significativa del objetivo primario (31%) y significativa de la hospitalización por IC (38%). También se apreciaron mejorías significativas en el test de la marcha de 6 minutos y en la clase funcional de la NYHA al año de seguimiento.

No obstante, dichos parámetros no se valoraron al final del seguimiento, por lo que el papel de Perindopril sobre la morbimortalidad a largo plazo en este tipo de pacientes es incierto. Como reconocen los propios autores, el estudio presenta problemas importantes. Así, el número de pacientes incluidos y los eventos fueron inferiores a los esperados, lo que reduce el poder predictivo del estudio al 35%; además, la tasa de abandonos fue alta (perindopril un 28% y placebo un 26%) y el seguimiento mínimo probablemente fue reducido (tan sólo un año), lo que puede explicar que los resultados a un año no se mantengan al final del estudio.

Posteriormente, Tribouilloy et al⁽²⁵⁰⁾ publicaron un estudio prospectivo, en el que compararon el impacto que la prescripción de IECAS al alta de una hospitalización por ICFEP tenía en su pronóstico. Se incluyeron 358 pacientes de los que un 46% recibieron IECA al

alta. La administración de IECAS se asoció de forma significativa con una reducción del 30% en el riesgo relativo de muerte.

- Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II).

Probablemente el estudio más importante realizado en IC con ARAII fue el programa CHARM⁽²⁵¹⁾ que incluyó tres ramas de tratamiento, una de las cuales reclutó pacientes con ICFEP. En esta rama se valoró el efecto de la adición de candesartán al tratamiento de base. Para ello se aleatorizó a 3.023 pacientes a Candesartán o placebo. Los pacientes estaban diagnosticados de IC en clase funcional NYHA II–IV, y con FEVI > del 40%. El *end point* primario fue la muerte por causa cardiovascular o el ingreso por IC, realizándose el análisis por intención de tratamiento. El seguimiento medio fue de 36,6 meses. No se apreciaron diferencias entre los grupos en cuanto a la muerte cardiovascular (170 frente a 170), pero se observaron menos hospitalizaciones por IC en el grupo de candesartán (230 frente a 279, $p = 0,017$).

Otro estudio realizado con ARA II es el Hong Kong diastolic heart failure study⁽²⁵²⁾, en el que 150 pacientes se dividieron en tres grupos de tratamiento, diuréticos sólo, diuréticos más Irbesartán o diuréticos más Ramipril. Los objetivos fueron la mejoría en la calidad de vida y de los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica. Después de un año de tratamiento, no se observaron diferencias entre los grupos con relación a la calidad de vida y test de la marcha de 6 minutos. Sí se observó una mejoría en algunos de los parámetros, como BNP, en los grupos de diuréticos combinados con ramipril o irbesartán respecto a diuréticos solos.

El otro gran ensayo clínico con ARA II en ICFEP es el IPRESERVE⁽²⁵³⁾, en el que se comparó el efecto de irbesartán vs placebo. Se incluyó un total de 4.128 pacientes, con un seguimiento medio de 49,5 meses, siendo la variable principal de valoración la combinación de muerte por cualquier causa y hospitalización por causas cardiovasculares. No se apreció diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables estudiadas.

Recientemente Ahmed y colaboradores⁽²⁵⁴⁾ han publicado los resultados del tratamiento con ARA II a pacientes de más de 65 años con ICFEP e insuficiencia renal crónica, incluidos en el Alabama Heart Failure Project. En este estudio se evaluaron 1.340 paciente con ICFEP, de los que 717 recibieron IECAS o ARA II. Tras comparar con pacientes apareados que no

recibían IECAS ni ARA II, y ajustar las covariables, se analizó la influencia en el pronóstico después de un seguimiento de más 8 años. Se comprobó que la prescripción de ARA II o IECAS al alta se asoció con una reducción significativa de la mortalidad global.

- Antagonistas de la aldosterona (AA).

El estudio ALDO-DHF ⁽²⁵⁵⁾ fue realizado para valorar el efecto y la seguridad de los antialdosterónicos en la ICPEP. Se trata de un estudio aleatorizado prospectivo multicéntrico doble ciego, que incluyó un total de 422 pacientes ambulatorios con ICPEP en clase funcional II o III de la NYHA. Los pacientes recibieron Espironolactona o placebo durante 12 meses. En los pacientes tratados con Espironolactona se observó una disminución de la disfunción diastólica definida como descenso del ratio E/e', mientras en los tratados con placebo se constató un aumento de dicho ratio y una disminución de la masa ventricular izquierda. No se observaron cambios en la calidad de vida, en los síntomas de IC ni en la distancia recorrida en el test de los 6 minutos. Espironolactona se asoció a incrementos leves de potasio y descensos del filtrado glomerular estimado, que no provocaron un mayor número de ingresos.

Recientemente se ha publicado el ensayo TOP-CAT ⁽²⁵⁶⁾, igualmente de diseño aleatorizado, multicéntrico, prospectivo y a doble ciego, se reclutaron 3.445 pacientes con ICPEP, FEVI>45% y se aleatorizaron a la administración de Espironolactona o placebo, el seguimiento medio fue de 3 años. No se encontraron diferencias para la variable principal compuesta por mortalidad cardiovascular, muerte súbita recuperada u hospitalización por insuficiencia cardíaca. De igual forma que el ALDO-DHF, en el grupo de toma de Espironolactona se observó además un aumento significativo de las cifras de creatinina e hiperkaliemia.

- Ivabradina.

El estudio de Kosmala et al ⁽²⁵⁷⁾, de diseño prospectivo en una muestra de solo 61 pacientes durante 7 días, asignados a toma de Ivabradina 5 mg cada 12 horas o placebo en ICPEP (FEVI>50%) demostró una mejora de la capacidad funcional y los parámetros ecocardiográficos durante el ejercicio.

- Nuevos fármacos en investigación.

La mayoría de fármacos en investigación han sido ya comentados en el apartado previo de tratamiento general de la insuficiencia cardiaca.

Haremos un breve repaso de consideraciones específicas de la IC FEP.

Serelaxina.

La Serelaxina es una forma recombinante de la hormona relaxina-2 humana, secretada de forma fisiológica en el embarazo. Aumenta la distensibilidad arterial, el gasto cardiaco y el flujo renal.

El estudio RELAX-AHF⁽²⁰⁵⁾ es un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, controlado con placebo, en el que se valoró la eficacia de serelaxina frente a placebo en la mejoría de la disnea de los pacientes hospitalizados por IC aguda. El 45% de los pacientes presentaban un FEVI > 40%. Un total de 1.161 pacientes fueron incluidos. El tratamiento con serelaxina se asoció a mejoría de la disnea y mejoría clínica en general, así como a disminución de la mortalidad a los 6 meses del alta, pero no tuvo efecto en el número de reingresos.

Ranolazina.

Dado que la Ranolazina tiene efectos inhibitorios en los canales de Na (corriente tardía), se ha especulado sobre su efecto en la disfunción diastólica.

En el estudio RALI-DHF⁽²⁵⁸⁾ se incluyeron 20 pacientes que fueron aleatorizados a ranolazina o placebo durante 14 días. Los parámetros hemodinámicos de disfunción diastólica mejoraron en el grupo de ranolazina, pero no se apreciaron cambios en los péptidos natriuréticos ni en parámetros ecocardiográficos.

LCZ696

Efecto dual sobre los receptores de la angiotensina II y de la neprilisina.

Estudio PARAMOUNT⁽²⁵⁹⁾, ensayo clínico en fase 2, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en pacientes con IC FEP y clase funcional NYHA II-III. Se incluyeron un total de 501 pacientes que fueron aleatorizados a LCZ696 versus valsartán. LCZ696 redujo los niveles de NT-proBNP de forma significativamente mayor que valsartán a las 12 semanas de tratamiento con

buena tolerancia. En el momento actual está en marcha un ensayo en fase III con este fármaco en el que se valorarán eventos clínicos.

Estudio PARADIGM-HF ⁽²⁰⁷⁾, ensayo clínico en fase 3, ya comentado, y con excelente resultado de reducción de mortalidad y hospitalización frente al Enalapril, tuvo lugar en pacientes con IC sintomática y fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 40 .

Su principal limitación fue la hipotensión.

Por tanto, y como ya expuse, son resultados muy prometedores pero habrá que esperar a próximos estudios para confirmar los beneficios y la aplicabilidad clínica real en ambas entidades, ICFED e ICFEP.

1.7.5. Recomendaciones Guías Práctica Clínica en el tratamiento de la ICFEP.Prescripciones de las guías ESC 2012.

1. Utilizar diuréticos para controlar la retención hidrosalina y mejorar la disnea y los edemas.

2. Manejo adecuado de la hipertensión y de la cardiopatía isquémica en estos pacientes.

3. Control la frecuencia ventricular en los pacientes con fibrilación auricular.

4. Los antagonistas del calcio pueden mejorar la capacidad de ejercicio y producir alivio sintomático.

5. Los fármacos que están contraindicados en la ICFED también lo están en la ICFEP excepto los calcioantagonistas. **(Tabla 16).**

1.7.6. Pronóstico.

El pronóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada está íntimamente ligado al diferente perfil clínico que presenta, la mayor edad y comorbilidad de los pacientes, determinan lo que parece una mayor demanda asistencial, ambulatoria y hospitalaria, pero con cifras de mortalidad algo más bajas.

De hecho, la estimación de mortalidad en ICFEP no es aún bien conocida. Durante algunos años los datos disponibles parecían mostrar mortalidades parejas para ICFEP e ICFED ^{(29) (30) (236) (260) (261)}. No obstante, esta controversia parece haberse decantado definitivamente tras los resultados de dos metanálisis, Somaratne et al ⁽²⁶²⁾, y sobre todo, MAGGIC ⁽³¹⁾ con una

revisión de 31 estudios y cerca de 42000 pacientes, que han determinado una menor mortalidad para la ICPEP (razón de riesgo de 0,68 con respecto a ICPEE).

La mortalidad descrita en este grupo de pacientes, atiende a un mayor número de causas no cardiovasculares (hasta en un 49% de los casos), en probable relación con un menor porcentaje de cardiopatía isquémica y con una distribución temporal característica en el seguimiento. Los primeros años tras el diagnóstico de ICPEP si parecen más importantes las causas cardiovasculares de mortalidad y éstas van decreciendo a favor de las causas no cardiovasculares a medida que avanza la enfermedad⁽³¹⁾.

Indiscutiblemente, son necesarios más estudios específicos en este grupo de insuficiencia cardiaca para conocer mejor su patogenia, evolución y pronóstico, y sobre todo para disponer de herramientas de mejora en su manejo terapéutico.

Tabla 16. Resumen de Tratamiento en Insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada en las guías de práctica clínica internacionales.

1. **Evaluar la posibilidad de cardiopatía isquémica e isquemia miocárdica inducible.** Plantear la revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria, en los que se crea que la isquemia influye en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca.
2. **Control agresivo de la hipertensión arterial** de acuerdo con las directrices recomendadas.
3. **Control apropiado de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular**, plantear revertir a ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular.
4. Se recomienda una **dieta baja en sodio**.
5. **Utilizar diuréticos en caso de sobrecarga de volumen** para mejorar los síntomas congestivos como la disnea y edemas. Se debe evitar una diuresis excesiva que conduce a empeoramiento de la función renal.
6. En pacientes con **hipertensión ya controlada**, para minimizar los síntomas de insuficiencia cardiaca se pueden utilizar bloqueadores beta (**Nevibolol**), IECAS (**Perindopril**) o ARA II (**Candesartán**).
7. Los **antagonistas del calcio** pueden **mejorar la capacidad de ejercicio y aliviar sintomáticamente** (Verapamilo)
8. Se debe valorar la utilización de **IECAS** en pacientes que, además, tengan **ateroesclerosis sintomática, enfermedad cardiovascular o diabetes con un factor de riesgo adicional**. Si existe intolerancia a IECA deben utilizarse ARA II.
9. Se recomienda tratamiento con **betabloqueantes** en pacientes que tengan además; a) **infarto agudo de miocardio previo**; b) **hipertensión arterial** o c) **fibrilación auricular** que requiera control de frecuencia.
10. Se recomienda tratamiento con **calcioantagonistas** en pacientes que además tengan: a) **fibrilación auricular** que requiere control de frecuencia y no se puedan utilizar betabloqueantes o no se toleren (utilizar Diltiazem o Verapamilo); b) **ángor limitante** sintomático y c) **hipertensión arterial** (Amlodipino)

Guidelines of American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), Heart Failure Society of America (HFSA), European Society of Cardiology (ESC)^{(23) (28) (263)}. (modificado).

1.8. INSUFICIENCIA CARDIACA Y ANEMIA. ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA.

1.8.1. Definición, epidemiología y causas de anemia en insuficiencia cardiaca.

La asociación entre anemia e insuficiencia cardiaca es frecuente. Aproximadamente un tercio de pacientes con IC padecen anemia, definida por la OMS como una hemoglobina <13 g/dL para los hombres y <12 g/dL para las mujeres (264).

No obstante la prevalencia real es desconocida y los datos de los estudios varían enormemente de unas series a otras, dependiendo de sus características. En series de población más envejecida y con discreto predominio de mujeres la presencia de IC y anemia puede llegar al 52%, en series de pacientes hospitalarios hasta un 43% y en pacientes ambulatorios, más jóvenes y menor comorbilidad se han descrito cifras entre un 7-10%⁽⁷⁶⁾⁽²⁶⁵⁾. Los grandes metaanálisis, sitúan la cifra de IC y anemia en un 35%.

La anemia suele ir asociada a IC en la edad avanzada, pero también aparece con frecuencia cuando hay comorbilidades asociadas. Puede actuar como causa subyacente o como precipitante, o como ambas cosas.

La existencia de anemia en los pacientes con IC, está asociada a un deterioro del grado funcional, a un aumento del riesgo de reingreso hospitalario, y también se identifica como factor independiente de incremento de la mortalidad⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾.

Las anemias más frecuentemente descritas en IC son las anemias espúreas asociadas a hemodilución, la ferropenia y la insuficiencia renal crónica. Pero los mecanismos de producción de anemia en la IC son múltiples y su etiología probablemente multifactorial⁽²⁶⁶⁾⁽²⁶⁷⁾.

Por una parte se produce una activación neurohormonal y una respuesta inflamatoria, con aumento de citoquinas y factor de necrosis tumoral alfa que pueden inhibir la producción de la médula ósea.

El tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes y con IECAS puede también determinar una respuesta de la médula ósea disminuida, pérdidas hemáticas y un déficit en la absorción intestinal de hierro⁽⁷⁴⁾.

La disfunción renal aparece en diferentes grados en cerca de la mitad de los pacientes con IC, con la reducción de producción renal de eritropoyetina correspondiente.

Además, en los pacientes con anasarca y retención de sodio y agua la anemia puede ser también dilucional.

De hecho, la anemia y la IC pueden perpetuarse de forma cíclica, ya que la propia anemia contribuye a la presencia de disfunción cardíaca, aumentando el gasto cardíaco para aportar oxígeno a los tejidos, lo que produce estimulación del sistema nervioso simpático con vasoconstricción y taquicardia. La vasoconstricción renal activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con reducción del flujo renal y retención hídrica, produciendo insuficiencia renal secundaria que empeora la anemia y causa, a la larga, hipertrofia y remodelado ventricular que agrava la IC.⁽²⁶⁸⁾

Desde hace años sabemos que el grado de anemia se correlaciona con la gravedad de la IC y con el pronóstico^{(269) (270) (271)}, análisis más recientes han demostrado además la importancia pronóstica de la nueva aparición de anemia en el curso de la IC, así como la evolución en el tiempo de las cifras de hemoglobina^{(272) (273)}. Hasta un 43% de los pacientes con anemia pueden recuperar las cifras normales de hemoglobina en el plazo de 6 meses y en ellos el pronóstico mejora, siendo similar al de los pacientes sin anemia⁽²⁷³⁾.

1.8.2. Tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardíaca.

La anemia en la insuficiencia cardíaca también se ha considerado como diana terapéutica. Pero existe una falta de directrices concretas en las guías de práctica clínica, y a pesar de la clara relación con el pronóstico, todavía no está claro que su corrección mediante tratamiento específico mejore el pronóstico de los pacientes.

Según determinados autores, solo sumando la prevalencia de la anemia carencial y la secundaria al deterioro de función renal, tendríamos justificación para realizar tratamiento hasta un 70% de los pacientes con anemia⁽⁷³⁾, con la finalidad de aumentar los valores de hemoglobina y con ello, probablemente, mejorar su capacidad funcional, e incluso disminuir la mortalidad.

Agentes estimuladores de la eritropoyetina.

La eritropoyetina es básica para la correcta eritropoyesis y formación de hematíes en la medula ósea. En la IC los niveles de eritropoyetina pueden estar aumentados en relación con la severidad de la misma, pero menos de lo que cabría esperar por el grado de anemia, lo que sugiere una reducción de la producción de eritropoyetina en estos pacientes.

Este déficit de eritropoyetina se ha relacionado con el aumento de citoquinas circulantes que pueden a su vez inhibir la producción de células eritropoyéticas progenitoras.

Los agentes estimuladores de la eritropoyetina tendrían su utilidad, por tanto, en el tratamiento de la anemia crónica y de causa inflamatoria en la IC.

Estos fármacos estimulan la eritropoyesis de igual forma que la eritropoyetina endógena. Su uso como tratamiento de la anemia está ampliamente difundido en los pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con hemodiálisis, por lo que se pensó que también podían ser de utilidad en los pacientes con IC y anemia, una vez que se ha comprobado que no existe déficit de hierro.

- Evidencia científica.

No existen resultados concordantes en la actualidad.

Diversos estudios de pequeño tamaño realizados en pacientes con IC han demostrado mejoría de la capacidad de esfuerzo ⁽²⁷⁴⁾.

Un metaanálisis reciente incluye 11 estudios con administración aleatorizada de agentes estimuladores de la eritropoyetina (eritropoyetina o darbapoyetina) comparado con placebo, algunos con aporte adicional de hierro si se demostraba déficit del mismo. En un total de 794 pacientes, se demostró mejoría de la distancia caminada en 6 min, del consumo máximo de oxígeno y del doble producto alcanzado durante el esfuerzo después de varios meses de tratamiento. También demostró mejoría de la FE, de la clase funcional de la NYHA y de los niveles de BNP y una reducción de la tasa de hospitalizaciones por IC (OR 0,56) ⁽²⁷⁵⁾.

El estudio STAMINA-HeFT ⁽²⁷⁶⁾, realizado de forma aleatorizada con darbapoetina-alfa vs placebo durante un año en pacientes con anemia e IC, sin embargo, no permitió demostrar beneficio clínico alguno con este tratamiento, a pesar de normalizarse las cifras de hemoglobina.

En el estudio más reciente, RED-HF 32⁽²⁷⁷⁾, se incluyeron 2.278 pacientes con IC y FE<40%, con anemia definida por Hb<12g/dL pero >9g/dL. El objetivo primario fue analizar si la darbapoetina reducía la mortalidad global o las rehospitalizaciones por empeoramiento de la IC. Los pacientes recibieron de forma aleatorizada y doble ciego darbapoetina-alfa o placebo, con el objetivo de alcanzar una Hb>13g/dL pero no superior a 14,5g/dL. El objetivo primario se observó en el 50,7% de pacientes con dabapoetina y en el 49,5% de pacientes en placebo. Pero tampoco hubo diferencias significativas en mortalidad u hospitalización por IC en ningún subgrupo analizado. Los eventos cardioembólicos fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con darbapoetina, 13,5% vs 10%, p<0,01.

- Recomendaciones de las Guías.

En las guías de práctica clínica actuales no se mencionan los agentes estimulantes de la eritropoyetina como una opción para tratar la anemia en la IC. Aunque si tendrían indicación cuando la anemia se asocia a insuficiencia renal crónica severa⁽²³⁾⁽²⁴⁾.

- Conclusiones.

El tratamiento de la anemia no secundaria a déficit de hierro u otras deficiencias vitamínicas con eritropoyetina no está recomendado. Existe controversia sobre los niveles de hemoglobina a alcanzar, puesto que niveles > 13 gr/dl no se han asociado a beneficio en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento de la anemia en la IC con eritropoyetina solo ha demostrado mejorar la capacidad de esfuerzo en algunos estudios y metaanálisis. Por el momento solo debe considerarse en el contexto de insuficiencia renal crónica y anemia, para mejoría de los síntomas. No hay estudios que demuestren beneficio sobre la mortalidad.

Tratamiento del déficit de hierro.

La deficiencia crónica de hierro con o sin anemia se ha asociado a reducción de la capacidad de esfuerzo y puede causar daño estructural en los cardiomiocitos. El hierro, además de ser necesario para la eritropoyesis normal, es un constituyente de la mioglobina, que se halla tanto en el musculo esquelético como en el cardiaco. Esta proteína actúa como un reservorio de oxígeno facilitando la contracción muscular y recientemente, también se le adjudica un papel regulador de la función mitocondrial. El déficit de hierro no solo produce anemia sino que también afecta de forma adversa al metabolismo oxidativo, la carga

energética de las células y al sistema inmunológico. Además, en pacientes con IC se han detectado niveles elevados de una hormona denominada hepcidina, que regula el metabolismo del hierro, su aumento contribuye a reducir la absorción de éste en el intestino.

Se ha demostrado que el déficit de hierro guarda relación con el pronóstico de los pacientes con IC, independientemente de las cifras de hemoglobina, en un estudio reciente se estimó el déficit de hierro entre el 32% y el 57% de los pacientes con IC y sin anemia⁽²⁷⁸⁾.

- Evidencia científica.

Dos estudios pequeños demostraron beneficio con aporte de hierro intravenoso (iv) en pacientes con IC, con o sin anemia, con mejora de la capacidad de esfuerzo, la calidad de vida y reducción de los niveles de citocinas y NT-proBNP⁽²⁷⁹⁾.

En el estudio FAIR-HF⁽²⁸⁰⁾, 459 pacientes con IC por disfunción sistólica FE<40%, en CF II-III de la NYHA, déficit de hierro y Hb entre 9,5 y 13,5 g/L, recibieron de forma aleatorizada, carboxymaltosa férrica iv semanal durante 6 meses o placebo. El aporte de hierro se asoció a mejoría en el objetivo primario del estudio, mejoría de la clase funcional de la NYHA y mejoría de la valoración personalizada de los síntomas de IC. También se observó una mejoría de la capacidad de esfuerzo valorada con el test de 6 min y de la calidad de vida (objetivos secundarios).

- Recomendaciones de las Guías.

Las guías europeas contemplan la posibilidad de tratamiento con hierro iv, para mejorar los síntomas, cuando se detecta déficit de hierro en pacientes con las características descritas en el apartado anterior, sin mencionar grado de recomendación, ni nivel de evidencia. No se menciona esta posibilidad de tratamiento en las guías americanas.

- Conclusiones.

En pacientes con IC por disfunción ventricular que presentan déficit de hierro y persisten sintomáticos a pesar del tratamiento optimizado, el aporte de hierro intravenoso puede determinar una mejoría clínica.

No hay evidencia de reducción de hospitalizaciones o mortalidad con el tratamiento de hierro intravenoso, ni ningún estudio concluyente con tratamiento mediante hierro oral.

Son necesarios más estudios farmacológicos para analizar este tratamiento y su repercusión clínica y pronóstica.

1.8.3. Ancho de distribución eritrocitaria (ADE).

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es un parámetro de medición de la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos circulantes. En condiciones normales, dicha variabilidad sigue una distribución normal, y el ADE representa el coeficiente de variación de la curva de normalidad expresado en porcentaje (valor normal <14,5-15%). Un valor aumentado representa una mayor heterogeneidad en el tamaño de los hematíes y refleja procesos tanto de destrucción, como de déficit de producción eritrocitaria. De forma convencional se ha utilizado en el diagnóstico diferencial de las anemias^{(281) (282)}.

Su determinación se realiza de forma rutinaria dentro del estudio de los parámetros hematológicos, dentro del análisis de laboratorio básico. Es su gran accesibilidad y su relación sencilla con los procesos fisiopatológicos de la anemia, lo que ha contribuido a que en los últimos años se establezca como un biomarcador dentro de las enfermedades cardiovasculares, y en concreto de la insuficiencia cardíaca.

En la IC se ha observado que existe una correlación entre los valores de ADE y marcadores de inflamación crónica; signos de eritropoyesis ineficaz; valores disminuidos de hierro, ferritina o índice de saturación de la transferrina; así como marcadores de disfunción renal⁽²⁸³⁾.

Constituye hoy en día, un nuevo factor pronóstico de morbimortalidad en IC, con múltiples estudios que describen la asociación entre la elevación del ADE y la incidencia de eventos adversos a corto y largo plazo^{(284) (285) (286) (287) (288)}. Se ha relacionado con mayor riesgo de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con IC aguda y crónica, de forma independiente a la presencia o no de anemia, y de otras variables hematológicas o marcadores de reconocido valor pronóstico, como los péptidos natriuréticos o el grado de insuficiencia renal^{(284) (286) (289) (290) (291)}. Incluso se ha postulado que podrían predecir el desarrollo de IC y mortalidad en población general^{(292) (293) (294) (295)}.

Su relación como marcador pronóstico, además se ha extendido ampliamente a otras patologías ateroinflamatorias, infecciosas y trombóticas, como la cardiopatía isquémica,⁽²⁸⁵⁾

⁽²⁹⁶⁾ accidente cerebrovascular ⁽²⁹⁷⁾, arteriopatía periférica ⁽²⁹⁸⁾, neumonía ⁽²⁹⁹⁾ o tromboembolismo pulmonar ⁽³⁰⁰⁾.

El mecanismo fisiopatológico íntimo, por el cual el ADE elevado indica un mal pronóstico en la IC, no es del todo conocido.

El aumento de la anisocitosis eritrocitaria, como ya hemos visto se relaciona con una eritropoyesis ineficaz y esto parece estrechamente relacionado con el déficit de nutrientes esenciales en el desarrollo de los glóbulos rojos como el hierro, ácido fólico o vitamina B12 ⁽³⁰¹⁾.

Además los pacientes con IC que a menudo presentan ferropenia, tienen dificultada la extracción y uso de depósitos de hierro ⁽³⁰²⁾ ⁽³⁰³⁾. Y en estadios más avanzados de la enfermedad, aparecen déficits nutricionales más importantes y malabsorción ligados al desarrollo de caquexia cardíaca ⁽³⁰⁴⁾.

Las citoquinas inflamatorias presentes en la IC, a su vez, inhiben la maduración de los hematíes inducida por la eritropoyetina y aumentan los niveles de ADE.

El envejecimiento y la carga crónica de enfermedad contribuyen por tanto a todo el proceso ⁽³⁰⁵⁾ ⁽³⁰⁶⁾ ⁽³⁰⁷⁾.

El resultado es una elevación del ADE en determinados pacientes con IC que puede estratificar su pronóstico y ayudar a dirigir un seguimiento y tratamiento más específico.

En el año 2007, Felker et al ⁽²⁸⁴⁾ fue el primer grupo en redescubrir el importante valor del ADE como marcador de riesgo en la IC, parámetro presente en todos los test estándar de laboratorio. Felker et al estudiaron el valor pronóstico de 36 parámetros de laboratorio de rutina medidos en los 2.679 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática del programa CHARM de ensayos clínicos. El ADE demostró ser el más poderoso predictor de eventos adversos en el seguimiento, tanto en mortalidad cardiovascular como hospitalizaciones por IC, y este hallazgo fue replicado en una población no seleccionada de Duke de 2.140 pacientes con IC ⁽²⁸⁴⁾.

Desde entonces, en todos los estudios publicados el ADE ha demostrado ser un marcador de riesgo independiente, tanto del grado de anemia como de otras variables pronósticas, y tanto en el ámbito de la IC aguda como crónica ⁽²⁸⁴⁾ ⁽²⁸⁸⁾ ⁽²⁹¹⁾ ⁽³⁰⁸⁾ ⁽³⁰⁹⁾ ⁽³¹⁰⁾ ⁽³¹¹⁾ ⁽³¹²⁾.

Haremos una descripción de aquellos más relevantes:

- Pascual-Figal et al ⁽³⁰⁸⁾ en el 2009 estudió una población de 629 pacientes con IC aguda, el seguimiento medio fue de 38 meses, FE media de 37%, ADE medio de 14,4%. El ancho de distribución mostró igualmente un valor pronóstico independiente para mortalidad y hospitalización por IC.

- Allen et al ⁽³⁰⁹⁾ en el 2010 analizó un registro de 1.016 pacientes con IC crónica, entre las características basales destacaron la edad avanzada, 37% por encima de los 70 años, y la frecuente comorbilidad. La FE media fue del 32%. El ADE medio fue de 14,7%, con un 31% de los pacientes por encima del 15%. Los resultados confirmaron una asociación fuerte e independiente entre ADE y mortalidad en el seguimiento, incluso superior a otros factores de riesgo bien establecidos y usados habitualmente como la anemia o la clase funcional.

- Bonaque et al ⁽³¹⁰⁾, 2012, estudio de una cohorte de 698 pacientes con diagnóstico ambulatorio de IC, FE media 40%, el ADE se estableció por cuartiles con un punto de corte en 15,4. Igualmente se encontró relación significativa entre el ADE y mortalidad o ingreso por IC. Los valores de ADE se relacionaron con la edad, la presencia de HTA, sexo femenino, tamaño de AI y fibrilación auricular, anemia y disfunción renal. No hubo relación con la fracción de eyección ni con la etiología isquémica.

- Cauthen et al ⁽³¹¹⁾, también publicado en el 2012, presentó una serie de 6.159 pacientes con igualmente diagnóstico ambulatorio de insuficiencia cardiaca. FE media fue del 35%, se dividió la población del estudio en 2 grupos según un ancho de distribución eritrocitaria mayor o menor del 16%. Se describieron similares hallazgos pronósticos del ADE en relación al seguimiento, con un valor adicional en pacientes con ADE más elevado >16% en seguimiento.

- Por último Olivares-Jara et al ⁽³¹²⁾, en el año 2013 han confirmado una vez más el valor pronóstico del ADE con respecto de otras variables, con la particularidad de hacerlo en una amplia población no seleccionada de IC aguda, 1.190 pacientes. El trabajo incorpora un extenso análisis de ajuste por múltiples posibles factores de confusión, que demuestra el valor independiente del ancho de distribución eritrocitaria, respecto a datos clínicos de congestión, péptidos natriuréticos, etiología subyacente o fracción de eyección.

Como hemos podido comprobar la validez pronóstica del ancho de distribución eritrocitaria en la insuficiencia cardiaca es indiscutible.

La determinación sistemática en la práctica clínica, y por tanto su accesibilidad, simplicidad y bajo coste hace ampliamente rentable su valoración y uso diario, sólo cabe acordarse de su revisión, y determinar en el futuro más evidencias para grupos seleccionados y posibles intervenciones específicas (por ejemplo aportes de hierro u otros nutrientes).

Eso sí, aunque casi todas las cohortes de estudio incluyeron pacientes con fracción de eyección preservada (CHARM-preserved⁽²⁸⁴⁾, Bonaque et al⁽³¹⁰⁾ FE media del 40%, Olivares et al⁽³¹²⁾ algo más del 50% pacientes con FE normal), no existe a día de hoy ningún estudio disponible del valor pronóstico del ADE en ICFEP de forma exclusiva.

Y es aquí donde aparece el propósito del presente estudio que pretende analizar si se mantiene el valor pronóstico del ADE en esta población de IC con perfil clínico y terapéutico tan diferente y tan necesitada de nuevas estrategias de intervención.

2. JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca constituye una epidemia mundial ⁽³¹³⁾. Aproximadamente 1-3% de las personas adultas en el primer mundo presentan insuficiencia cardiaca. Se calculan 23 millones de personas afectas en todo el mundo ⁽³¹⁴⁾. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca en España se sitúa en 1,23 millones de personas, con un incremento claro según avanzan franjas etarias, hasta alcanzar un 16% en pacientes mayores de 75 años ⁽¹⁰⁾. Las previsiones de futuro no son alentadoras, se augura un aumento exponencial de casos en las próximas décadas, determinado principalmente por el envejecimiento progresivo de la población y la supervivencia mayor a patologías graves como el infarto de miocardio.

La morbilidad y el gasto sanitario aparejado a la insuficiencia cardiaca son también enormes. Datos del Estudio PRICE del 2010 en España revelan 113.726 altas por insuficiencia cardiaca, mortalidad hospitalaria de 10,4%, gasto sanitario total (incluyendo gasto hospitalario y ambulatorio) de 2.500.000 millones de euros, y estimación para el 2020 de unos 150.000 altas anuales ⁽¹⁰⁾.

Y la mortalidad, aunque con una disminución leve en los últimos años, en relación principal a una estrategia mejorada de control de factores de riesgo y asistencia ambulatoria, es igualmente muy elevada. La insuficiencia cardiaca es la cuarta causa de mortalidad en España, 50-75% de mortalidad a 5 años del diagnóstico, y tasas de muerte al año superiores al cáncer de mama y de pulmón ^{(4) (6)}.

La insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada constituye hasta un 60% de los casos de insuficiencia cardiaca en mayores de 70 años, con predominio en mujeres y asociación a HTA, diabetes y obesidad. La mortalidad parece inferior en términos generales a la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida pero con una mayor morbilidad, cifras mayores de ingresos y de consultas ambulatorias y urgencias.

Los protocolos de estudio diagnóstico, pronóstico y terapéutico han avanzado mucho y hoy en día están bien establecidos en la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida, pero no así en la insuficiencia con función sistólica conservada.

Dentro de un número importante de factores precipitantes de descompensación de la insuficiencia como son las infecciones, arritmias o presencia de insuficiencia renal; la anemia y por ende la variabilidad en el ancho de distribución eritrocitaria, supone un conocido

marcador pronóstico independiente del curso de la patología, pero estudiado principalmente en poblaciones con función sistólica deprimida.

Y así, este proyecto de investigación en la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada surge de la necesidad de establecer herramientas asequibles y útiles en la práctica clínica diaria que permitan predecir y modificar la morbimortalidad de la enfermedad en este grupo de pacientes con menos evidencia en la literatura científica.

3. OBJETIVOS DE ESTUDIO.

Objetivo primario:

- Establecer la relación pronóstica entre el ancho de distribución eritrocitaria y la presencia de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular o mortalidad por cualquier causa en el seguimiento de una serie de pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada.

Objetivos secundarios:

1- Caracterizar el perfil clínico de la muestra de insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada.

2- Analizar el significado pronóstico del ancho de distribución eritrocitaria y el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares mayores en seguimiento, con especial interés en el desarrollo de insuficiencia cardiaca y la necesidad de ingreso hospitalario.

3- Estudiar la relación entre la variabilidad del ancho de distribución eritrocitaria y la presencia de anemia.

4- Identificar un punto de corte en el valor del ADE que permita una evaluación pronóstica en el manejo clínico-terapéutico de dicha población.

5- Evaluar otros factores pronósticos asociados a la aparición de eventos adversos cardiacos mayores.

4. METODOLOGÍA.

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, de 408 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada, para valoración pronóstica del ancho de distribución eritrocitaria. Se evaluó mediante determinación analítica el ADE en diagnóstico y en seguimiento de la insuficiencia cardiaca, y su relación con eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa, como objetivos principales del estudio.

4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO.

- Consulta de Cardiología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal (Segundo nivel) de la Axarquía. Área Sanitaria Este de Málaga.
- Hospitalización en planta de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal (Segundo nivel) de la Axarquía. Área Sanitaria Este de Málaga.

4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se incluyeron 408 pacientes con primodiagnóstico de insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada, reclutados de forma consecutiva en consulta y hospitalización de Cardiología del Hospital Comarcal de la Axarquía, durante el periodo comprendido entre Enero del 2006 y Enero del 2015.

Criterios de Inclusión:

- ≥ 18 años.
- Diagnóstico de insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada según criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología⁽²³⁾:
 1. Síntomas típicos.
 2. Signos típicos.
 3. FEVI normal o ligeramente deprimida $FE > 45\%$ /VI no dilatado ($DTD \leq 60$ mm).
 4. Alteración estructural (HVI/AI elevada/Disfunción diastólica)

Criterios de Exclusión:

- <18 años.
- Enfermedad valvular o pericárdica significativa.

El tamaño muestral estimado según Fistera (Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Complejo universitario hospitalario de La Coruña) ⁽³¹⁵⁾ para una prevalencia de insuficiencia cardiaca del 5% ⁽³⁷⁾ en una población española de 46.439.000 millones de habitantes ⁽³¹⁶⁾, y con un error α de 0,05%, precisión 0,3% y estimación de pérdidas del 15% fue de 239 pacientes.

4.4. ESTUDIO DE VARIABLES.

La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva a través de las historias clínicas de los pacientes, incluyendo variables clínicas, epidemiológicas, analíticas y ecocardiografías.

4.5. VARIABLES PREDICTORAS.

Características generales:

- Sexo
- Edad
- Peso/talla/índice de masa corporal (IMC: Peso/talla ⁽³¹⁵⁾)

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): diagnosticados clínicamente, ya sea previamente o en el momento de inicio del estudio (ingreso/consulta), con o sin tratamiento específico, y acorde a las Guías Internacionales.

- Diabetes Mellitus tipo 2/Prediabetes ⁽⁸²⁾.
- Hipertensión arterial; presencia y clasificación ⁽³¹⁷⁾:
 - o Grado I; TA 140-159/90-99.
 - o Grado II; TA 160-179/100-109.
 - o Grado III; TA >180/>110.
- Dislipemia.

- Hábito tabáquico ⁽³¹⁸⁾: Se consideraron fumadores activos aquellos que mantenían un consumo de tabaco regular en el momento del diagnóstico y exfumadores aquellos que llevaban al menos seis meses con abstinencia del hábito tabáquico.
- Hábito enólico ⁽³¹⁸⁾: Se consideraron bebedores activos aquellos que mantenían un consumo de alcohol regular en el momento del diagnóstico y exbebedores aquellos que llevaban al menos seis meses con abstinencia del hábito enólico.
- Obesidad/Sobrepeso según IMC ⁽³¹⁸⁾:
 - o Normopeso: $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$.
 - o Sobrepeso: $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.
 - o Obesidad leve: $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$.
 - o Obesidad moderada: $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$.
 - o Obesidad mórbida: $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$.
- Insuficiencia renal previa ⁽³¹⁷⁾: Definida como una función renal disminuida en los tres meses previos a la realización del estudio (aumento de la creatinina plasmática, en varones 1,3-1,5 mg/dl y en mujeres 1,2-1,4 mg/dl; filtrado glomerular bajo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; aclaramiento creatinina $< 60 \text{ ml/min}$).

VARIABLES CLÍNICAS DE COMORBILIDAD: diagnosticadas clínicamente al menos un mes antes de la realización del estudio.

- Accidente cerebrovascular (ACV).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS).
- Enfermedad hepática.
- Cáncer.
- Enfermedad arterial periférica.
- Tromboembolismo pulmonar (TEP).
- Anemia. Definida de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud: hemoglobina $< 13 \text{ g/dL}$ para los hombres y $< 12 \text{ g/dL}$ para las mujeres ⁽²³⁸⁾.

Variables clínicas de cardiopatía: diagnosticadas clínicamente, ya sea de forma previa o en el momento de inicio del estudio (ingreso/consulta).

- Cardiopatía isquémica.
- Fibrilación auricular.
- Frecuencia cardiaca; registrada en el momento del diagnóstico.
- Bloqueo completo de rama izquierda.
- Portador de marcapasos (MCP).

Variables ecocardiográficas: Registro ecocardiográfico transtorácico realizado tras diagnóstico inicial de insuficiencia cardiaca por Cardiólogos del Hospital Comarcal de la Axarquía (Equipo VIVID 7, General Electric Co, Connecticut, USA). Medición de parámetros según recomendaciones internacionales⁽³¹⁹⁾:

- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) (%); medición en ventana apical cuatro cámaras según método Simpson. Se consideró FE conservada $\geq 45\%$ ⁽²³⁾ (23).
- Aurícula izquierda (mm); diámetro anteroposterior, medición en ventana paraesternal, eje largo, modo M. Se consideró AI dilatada ≥ 40 mm.
- Tabique interventricular (mm); medición en ventana paraesternal, eje largo, modo M. Se consideró hipertrofia de TIV ≥ 12 mm.
- Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo (mm); medición en ventana paraesternal, eje largo, modo M. Se consideró DTD no dilatado ≤ 60 mm.
- Alteración diastólica; medición en ventana apical cuatro cámaras, doppler pulsado de llenado transmitral. Definida como:
- Alteración diastólica del llenado mitral bifásico (2 ondas de llenado mitral, E y A):
 - o Tipo I: alteración de la relajación.
 - o Tipo II: llenado mitral pseudonormal.
 - o Tipo III: llenado mitral restrictivo.

- Alteración diastólica del llenado mitral monofásico (onda E exclusivamente, pérdida de onda A correspondiente a contracción auricular habitualmente en el seno de la fibrilación auricular); con frecuencia sin presencia en historia clínica de especificación de alteración tipo I, II o III.

Variables analíticas: Se registró el análisis inicial más próximo al momento diagnóstico de insuficiencia cardiaca y el último disponible y más actualizado de cada paciente según parámetros de recogida.

- Parámetros hematológicos: Hemoglobina, Hematíes, Hematocrito, VCM, HCM, CHCM, Ancho de distribución eritrocitaria (%; límite de laboratorio 11,5-14,5)
- Creatinina y aclaramiento de creatinina/tasa de filtrado glomerular (estimada a partir del cálculo de la tasa de filtrado glomerular, TFG, mL/min/1,73 m², mediante la fórmula de MDRD).
- Ácido úrico. Iones: Sodio y Potasio. Definida hiperuricemia como ácido úrico >8,4 mg/dL. Hiponatremia como sodio <135 mg/dl. Hipokaliemia como potasio <3,5 mg/dL e hiperkaliemia potasio >5,5 mg/dL⁽²³⁾.
- Colesterol total y colesterol LDL.
- Perfil hepático y transaminasas. Definido como alterado cuando existe elevación de transaminasas por encima del doble del límite superior de la normalidad; Se recogieron datos de AST, ALT, FA, GGT. La mayoría de historias carecían de datos de AST y FA, ante el gran volumen de pérdida de información, se decidió prescindir de estos valores en el análisis definitivo.
- Hierro.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Cada uno de los valores determinados fueron realizados en el Laboratorio, Unidad de Análisis Clínico del Hospital Comarcal del Axarquía, a través de técnicas bioquímicas certificadas y estandarizadas.

Variables de tratamiento: Se registró el empleo de fármacos más actualizado de cada paciente disponible en su historia clínica, así como tratamientos puntuales relevantes en seguimiento (principalmente tratamiento para la anemia).

Análisis del uso de IECAS, ARA-II, betabloqueantes, diuréticos (de asa, tiazidas o ahorradores de potasio), antialdosterónicos, antiagregantes, anticoagulantes (sintrom, nuevos anticoagulantes orales o heparina), digoxina, amiodarona, flecainida, estatinas, antagonistas del calcio (dihidro y no dihidropiridínicos), nitratos, ranolazina, ivabradina, antidiabéticos orales (ADO), insulino terapia, AINES y antidepresivos.

4.6. VARIABLES RESULTADOS.

El seguimiento de estos enfermos se realizó revisando los datos recogidos en las bases informatizadas del Servicio de Cardiología, Medicina Interna y Urgencias de nuestro hospital. También se revisaron las historias clínicas del Área de Atención Primaria y datos analíticos de seguimiento en Unidad de Laboratorio.

Variables de seguimiento:

- Clase funcional NYHA, basada en síntomas y actividad física ⁽⁵²⁾ ⁽⁵³⁾:
 - o Clase I: Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
 - o Clase II: Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.
 - o Clase III: Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas.
 - o Clase IV: Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.
- Tiempo de seguimiento (meses).

Variables analíticas en seguimiento:

- Parámetros hematológicos: Hemoglobina, Hematíes, Hematocrito, VCM, HCM, CHCM, Ancho de distribución eritrocitaria (%), límite de laboratorio 11,5-14,5)
- Creatinina y aclaramiento de creatinina/tasa de filtrado glomerular, estimada a partir del cálculo de la tasa de filtrado glomerular (TFG, mL/min/1,73 m²) mediante la fórmula de MDRD.
- Iones: Sodio y Potasio. Definida hiperuricemia como ácido úrico >8,4 mg/dL. Hiponatremia como sodio <135 mg/dl. Hipokaliemia como potasio <3,5 mg/dL e hiperkaliemia potasio >5,5 mg/dL.
- Perfil hepático y transaminasas. Definido como alterado cuando existe elevación de transaminasas por encima del doble del límite superior de la normalidad; AST,ALT, FA, GGT. La mayoría de historias carecían de datos de AST y FA, ante el gran volumen de pérdida de información, se decidió prescindir de estos valores en el análisis definitivo.

Variables pronósticas:

- Eventos cardiovasculares (mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC).
- Muerte por cualquier causa.
- Muerte cardiovascular.
- Eventos MACE (Major Adverse Cardiac Events), insuficiencia cardiaca, IAM o ACV en seguimiento.
- Ingresos por insuficiencia cardiaca: presencia o no, número de ingresos, precipitante principal, tiempo hasta segundo ingreso (definido como el tiempo entre primer y segundo ingreso por insuficiencia cardiaca).

4.7. PROCEDIMIENTO.

El periodo de selección tuvo una duración de 2 meses en los que se reclutaron un total de 408 sujetos con primodiagnóstico de insuficiencia cardiaca según criterios de inclusión. La recogida de datos se realizó durante 6 meses a través de la revisión exhaustiva de historias

clínicas y posterior elaboración de una base de datos estructurada y disgregada. Se efectuó un análisis preliminar de la base de datos durante un periodo de 15 días, con detección de errores de recogida y de codificación de variables, y se procedió a una nueva revisión de historias clínicas para subsanar erratas. Una vez se establecida la base de datos definitiva se comenzó el análisis de datos e interpretación de resultados, mediante realización de análisis estadístico, consulta de bibliografía y elaboración de tablas y gráficos.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo de estudio fue aprobado por la Dirección Médica y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Málaga Nordeste.

Se procedió a la realización del estudio según normativa vigente en relación al cumplimiento de la Ley de Protección de Datos (15/1999) y la Ley de Autonomía del paciente (41/2002).

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de ser incluidos.

4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas están expresadas como media \pm desviación estándar, y las comparaciones entre grupos fueron realizados mediante T de Student tras comprobar que las variables siguen una distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov) y la igualdad de las variancias (test de Levene). En los casos en los que existieron más de dos grupos por comparar, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Las variables cualitativas están expresadas como frecuencias y porcentajes, y las comparaciones fueron realizadas usando el Test de Chi-cuadrado o en su defecto el Test de Fisher.

Realizamos modelo de análisis multivariante mediante regresión logística binaria, calculando *odds ratio* (OR), acompañadas de su intervalo de confianza (IC) al 95%.

La incidencia acumulada de mortalidad se estimó con el método de Kaplan-Meier.

Para la realización del análisis estadístico se procedió a la utilización del Software SPSS 23.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos), licenciado para el Servicio Central de Informática de la Universidad de Málaga.

En todos los casos las comparaciones del análisis se realizaron de forma bilateral y se consideraron diferencias significativas a las estimaciones con $p < 0,05$.

5. RESULTADOS.

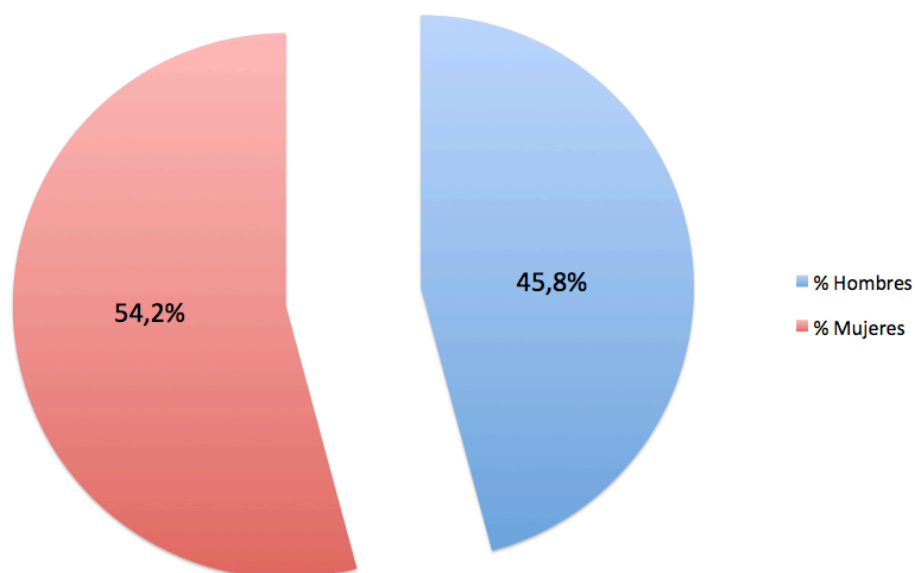
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

5.1.1. Características epidemiológicas y comorbilidad.

- Descripción global de la muestra.

La edad media del total de la muestra (408 pacientes) fue 74,4 años con una desviación estándar de $\pm 10,6$ y un rango entre 95-32 años, se encontró un predominio ligero del sexo femenino (221 mujeres; 54,2%) frente al masculino (187 hombres; 45,8%) (**Figura 10**).

Figura 10. Distribución por sexo de la población de estudio.

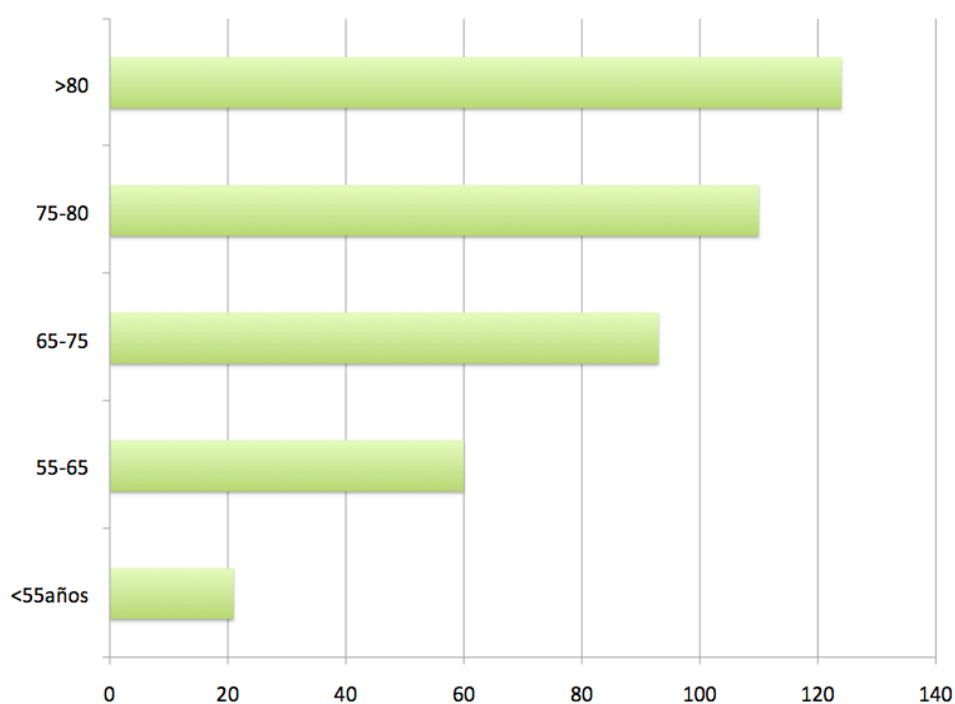


La distribución de edad por intervalos mostró un aumento progresivo del número de casos a partir de los 75 años, con un porcentaje máximo del 30% (124 pacientes) por encima de los 80 años (**Tabla 17**) (**Figura 11**).

Tabla 17. Distribución de la población de estudio según intervalos de edad.

Distribución por intervalos de edad	N	%
<55años	21	5,1
55-65	60	14,7
65-75	93	22,8
75-80	110	27
>80	124	30,4

Figura 11. Distribución de la población de estudio según intervalos de edad.



- Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad.

El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la HTA (81% de los pacientes), seguido de la alteración glucémica, diabetes/prediabetes (61%) y la insuficiencia renal (40%). **(Tabla 18).**

Tabla 18. Presencia de factores de riesgo cardiovascular en la población global de estudio.

	N	%
Hipertensión arterial	332	81,4
-Grado I TA 140-159/90-99	236	57,8
-Grado II TA 160-179/100-109	77	18,9
-Grado III TA >180/>110	20	4,9
Alteración metabolismo glucosa	250	61,3
-Diabetes mellitus tipo 2	197	48,3
-Prediabetes	53	13
Dislipemia	135	33,1
Tabaquismo	150	36,8
-Fumador activo	32	7,8
-Exfumador	118	28,9
Enolismo	54	13,2
-Bebedor activo	32	7,8
-Exbebedor	22	5,4
Obesidad (según IMC)	277	67,9
- IMC normal	26	6,4
- Sobrepeso	105	25,7
- Obesidad leve	127	31,1
- Obesidad moderada	115	28,2
- Obesidad mórbida	35	8,6
Enfermedad renal	165	40,4

Dentro del resto de comorbilidades clínicas destacó la presencia de anemia en 224 pacientes (55% de la muestra). (**Tabla 19**).

Tabla 19. Presencia de comorbilidad asociada en la población global de estudio.

	N	%
Anemia	225	55,1
EPOC	113	27,7
Cáncer	77	18,9
SAHOS	61	15
ACV	60	14,7
Enfermedad hepática	29	7,1
TEP	18	4,4
Arteriopatía periférica	18	4,4

5.1.2. Parámetros de cardiopatía clínica.

La fibrilación auricular resultó la cardiopatía asociada más frecuente, presente en 197 pacientes (48%) y la frecuencia cardiaca media en el momento diagnóstico fue elevada 83 lpm. La cardiopatía isquémica apareció en el 24% de la muestra. **(Tabla 20).**

Tabla 20. Hallazgos clínicos y exploratorios de cardiopatía en la población global de estudio.

Hallazgos clínicos	N	%
Fibrilación auricular	197	48,3
Cardiopatía isquémica	98	24
Portador de marcapasos	36	8,8
Hallazgos exploratorios	N	%
Bloqueo completo de rama izquierda	18	4,4
Frecuencia cardiaca en el diagnóstico de IC	<i>M±SD</i> 83,6±18 lpm	

5.1.3. Parámetros ecocardiográficos.

La aurícula izquierda se encontraba dilatada en la mayoría de los pacientes, media de 41,5 mm. La fracción de eyección más frecuente fue >60% y solo 2 pacientes presentaron una FE entre 45-50%. La alteración de la función diastólica fue principalmente a expensas de alteración de la relajación (56,6%) y patrón de llenado monofásico (38,5%). **(Tablas 21, 22 y 23).**

Tabla 21. Dimensiones ecocardiográficas en la población global de estudio.

	Media±SD
Aurícula izquierda (mm)	41,5±6,9
Diámetro Telediastólico de VI (mm)	48,03±6,5
Tabique interventricular (mm)	13,6±2,4

Tabla 22. Fracción de eyección en la población global de estudio.

	N	%
FEVI media (%)	M±SD 66,9±7,5	
FEVI >60%	313	76,7
FEVI 55-60%	71	17,4
FEVI 50-55%	22	5,4
FEVI 45-50%	2	0,5

Tabla 23. Alteración de la función diastólica en la población total de estudio.

	N	%
Llenado mitral bifásico, alteración de la relajación	232	56,9
Llenado mitral bifásico, patrón pseudonormal	12	2,9
Llenado mitral bifásico, patrón restrictivo	7	1,7
Llenado mitral monofásico (fibrilación auricular)	157	38,5

5.1.4. Parámetros analíticos.

- Parámetros analíticos en diagnóstico y seguimiento.

En el análisis evolutivo de los parámetros de laboratorio destacó el descenso significativo de la mayoría de parámetros hematológicos, así como el aumento de creatinina sérica y disminución de la tasa de filtrado glomerular (ambos $p < 0,0001$).

Dentro del estudio de la anemia, se encontró hierro sérico bajo (<60 microgramos/dL) en 181 pacientes (44,3 %). **(Tablas 24 y 25).**

Tabla 24. Parámetros analíticos en evolución en la población global del estudio.

	Diagnóstico (Media±SD)	Seguimiento (Media±SD)	P
Hematíes (x10¹²/L)	4,3±0,71	4,2±0,73	0,001
Hemoglobina (g/dL)	12,1±2,18	11,8±2,09	0,001
Hematocrito (%)	38,72±6,3	37,21±5,9	0,0001
VCM (fL)	90,2±7,7	89,07±8,1	0,001
HCM (pg)	28,2±3,03	28,2±3,1	0,997
CHCM (g/dL)	31,3±1,5	31,8±2,4	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,2±0,6	1,4±1,07	0,0001
Filtrado glomerular (mL/min)	61,5±25,2	56,8±27,5	0,0001
Na (mg/dL)	139,7±7,5	139,04±8,6	0,244
K (mg/dL)	4,5±0,6	4,6±0,7	0,017
ALT (UI/L)	20,1±23,3	19,6±20,9	0,764
GGT (UI/L)	46,09±74,5	62,5±126,08	0,027

Tabla 25. Parámetros analíticos de la población global en el momento diagnóstico (variables en las que no hubo seguimiento).

	Media±SD
Ac úrico (mg/dL)	6,8±2,4
Colesterol Total (mg/dL)	168,8±40,3
Colesterol LDL (mg/dL)	99,4±35
Hierro (microgramos/dL)	52,3±32
Hb A1c (%)	6,9±1,4

- Ancho de distribución eritrocitaria (ADE).

El ancho de distribución eritrocitaria presentó un aumento medio significativo en evolución ($p < 0,0001$). En el momento del diagnóstico de insuficiencia cardiaca, el 47,3% de los pacientes y durante seguimiento el 54,4% tuvieron un ADE superior o igual al 15%. (Tabla 26).

Tabla 26. Ancho de distribución eritrocitaria en diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardiaca en la población global de estudio.

ADE	Diagnóstico	Seguimiento	P
Media±SD	15,5±2,4	15,9±2,7	0,0001
Mediana (rango intercuartílico)	14,8 (11,8-30,2)	15,2 (12,2-28,7)	
Punto de corte ADE> 15% N(%)	193 (47,3)	222 (54,4)	

5.1.5. Tratamiento farmacológico.

- Farmacoterapia general.

El tratamiento más utilizado fue el diurético, uso de diuréticos de asa en un 89,5%. Tratamientos más validados como los IECAS, ARAlI o betabloqueantes no alcanzaron el 50% de la muestra. Se registró un empleo frecuentes de antiagregantes (40,9%) y anticoagulantes tipo Sintrom (28,9%) , este último especialmente relacionado con el alto porcentaje de fibrilación auricular. Tratamientos más específicos o novedosos como los NACOS, dronedarona o ivabradina resultaron minoritarios. Un tercio aproximadamente de los pacientes fueron tratados de forma concomitante con estatinas, insulina y ADOs. (Tabla 27).

Tabla 27. Tratamiento según grupo farmacológico en la población general de estudio.

<i>Grupo farmacológico</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Diuréticos de asa	365	89,5
IECAS	195	47,8
Betabloqueantes	167	40,9
Antiagregantes	167	40,9
ARA II	141	34,6
ADOS	138	33,8
Estatinas	130	31,9
Sintrom	118	28,9
Insulina	108	26,5
Nitratos	96	23,5
Antialdosterónicos	70	17,2
Antagonistas calcio dihidropiridínicos	65	15,9
Digoxina	63	15,4
Antagonistas calcio no dihidropiridínicos	52	12,7
Diuréticos tiazídicos	42	10,3
Antidepresivos	36	8,8
AINES	28	6,9
NACOS	27	6,6
Heparina	8	2
Amiodarona	8	2
Diuréticos ahorradores de K	6	1,5
Ivabradina	3	0,7
Dronedarona	2	0,5
Ranolazina	2	0,5
Flecainida	4	1

- Tratamiento de la anemia.

En el tratamiento de la anemia destacó mayoritariamente la prescripción de hierro vía oral, y dentro de otras terapias para la anemia, solo un paciente recibía tratamiento con eritropoyetina por insuficiencia renal grave concomitante y dos pacientes tratamiento con vitamina B12. **(Tabla 28).**

Tabla 28. Tratamiento para la anemia en la población general de estudio.

	N	%
Hierro oral	99	24,3
Transfusión sanguínea	12	2,9
Hierro intravenoso	4	1
Otras terapias	3	0,7

5.1.6. Parámetros pronósticos.

- Clase Funcional NYHA.

La mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional NYHA II y NYHA III (55% y 28,7 % respectivamente). Solo se registraron 3 pacientes en clase funcional NYHA IV. **(Tabla 29).**

Tabla 29. Clase funcional NYHA para el global de la muestra de estudio.

	N	%
NYHA I	64	15,7
NYHA II	223	54,7
NYHA III	117	28,7
NYHA IV	3	0,75

-Tiempo de seguimiento y eventos MACE.

El tiempo de seguimiento presentó una mediana de 28,5 meses, con un rango intercuartílico (1-108). La insuficiencia cardiaca fue el evento MACE más frecuente en seguimiento afectando a 314 pacientes (77%), el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular fueron poco frecuentes. **(Tabla 30).**

El número medio de ingresos por paciente fue de $1,4 \pm 1,5$, los precipitantes principales fueron la presencia de infección (40%) y de anemia (14,5%), y el tiempo medio entre el primer y el segundo ingreso resultó ser de $19,4 \pm 28,3$ meses. Del total de la muestra 126 pacientes (30,8%), tuvieron más de 1 ingreso en el seguimiento. **(Tabla 31) (Figura 12).**

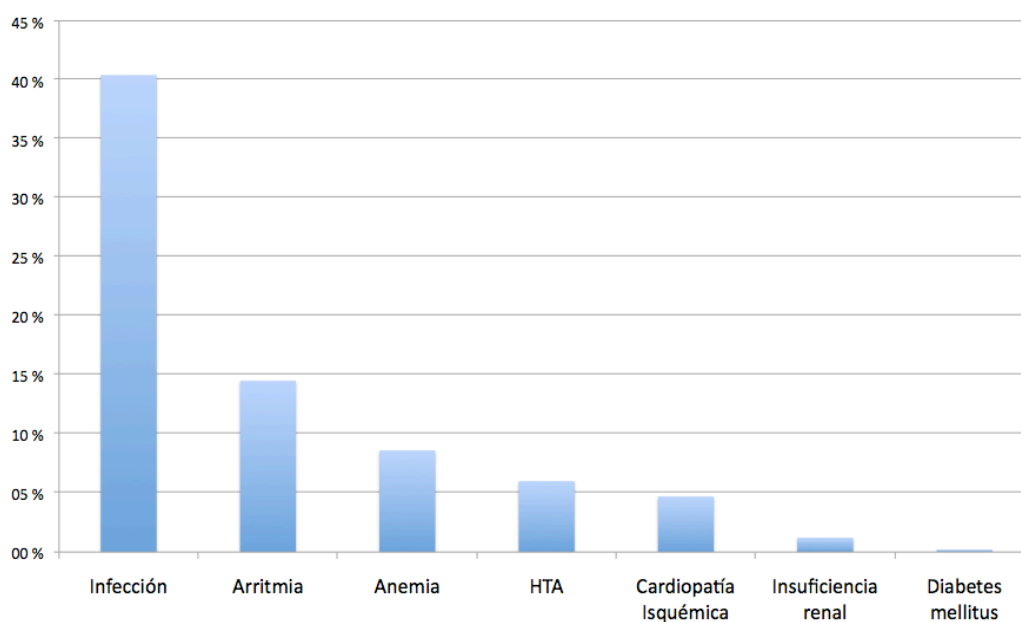
Tabla 30 .Eventos MACE en seguimiento en la población general.

	N	%
IC en seguimiento	314	77,2
IAM en seguimiento	33	8,1
ACV en seguimiento	27	6,6

Tabla 31.Precipitantes principales de ingreso por insuficiencia cardiaca en seguimiento.

	N	%
Infección	165	40,4
Arritmia	59	14,5
Anemia	35	8,6
HTA	25	6,1
Cardiopatía Isquémica	19	4,7
Otros	6	1,5
Insuficiencia renal	5	1,2
Diabetes mellitus	1	0,2

Figura 12. Gráfico de precipitantes de ingreso para insuficiencia cardiaca.



-Estudio de mortalidad.

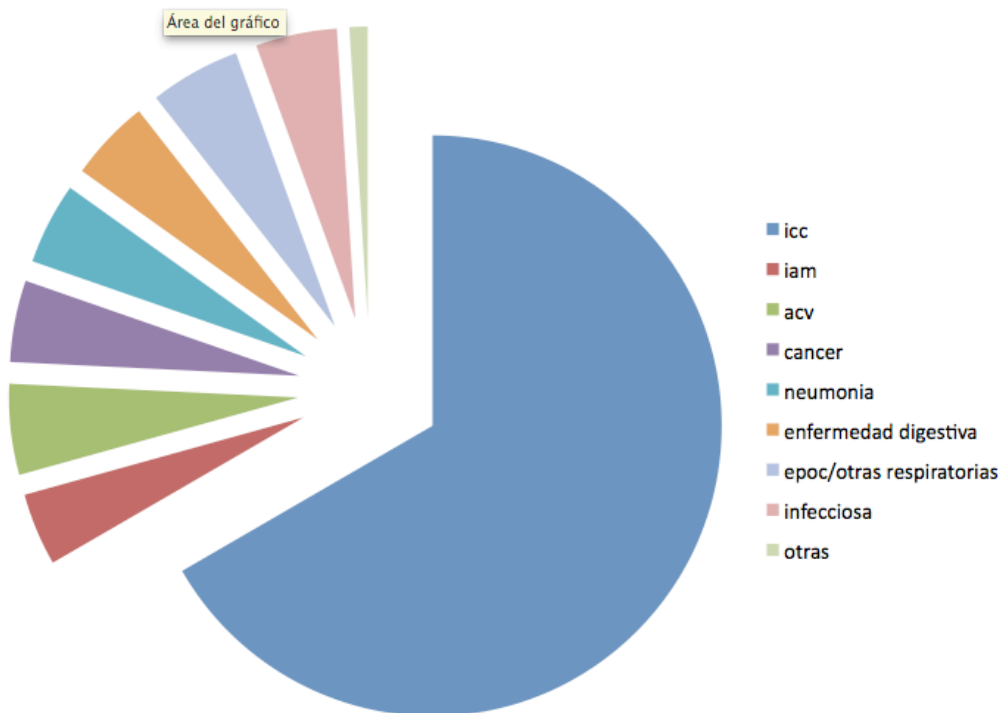
Mortalidad global y cardiovascular.

La mortalidad por cualquier causa resultó de 48,5%, con un 37,3% de mortalidad cardiovascular. Dentro de la mortalidad cardiovascular un 32,4 % fue por IC, 2% por IAM y 2,5% por ACV. (Tabla 32) (Figura 13).

Tabla 32. Mortalidad y supervivencia en el total de la muestra de estudio.

	N	%
Supervivencia	210	51,5
Mortalidad global	198	48,5
Mortalidad cardiovascular	152	37,3
Mortalidad no cardiovascular	46	11,2

Figura 13. Gráfico de causas de causas de mortalidad en la insuficiencia cardiaca.



Mortalidad por intervalos de seguimiento.

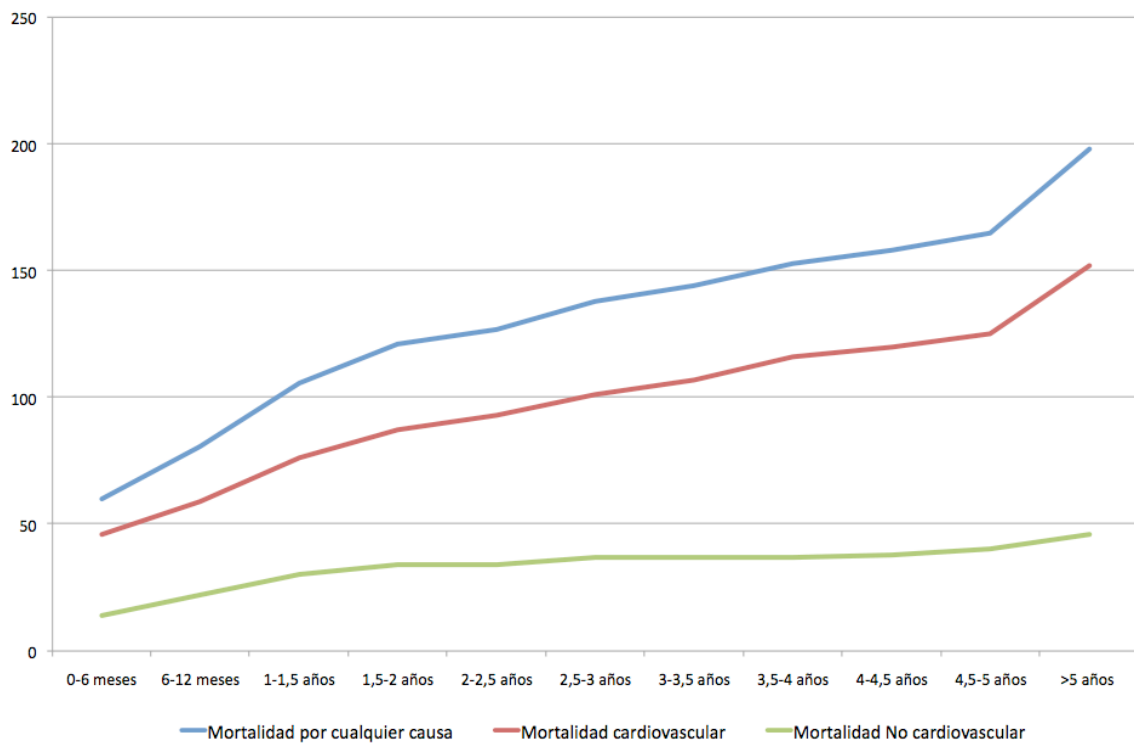
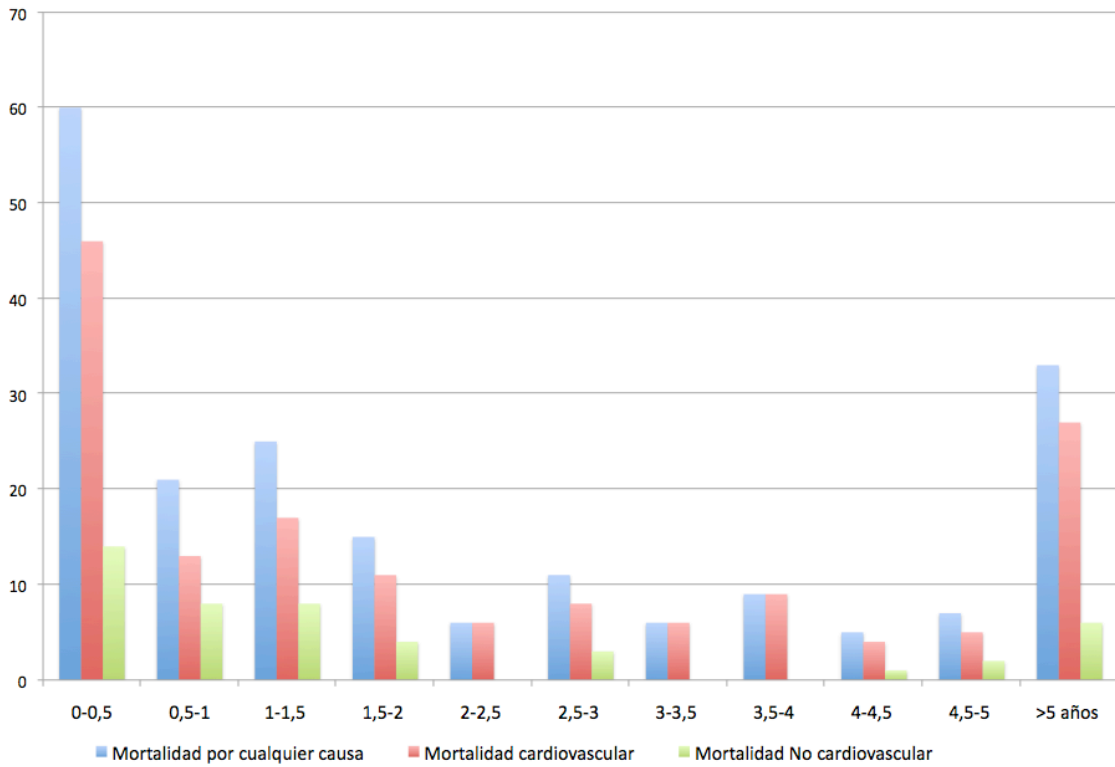
Si analizamos la mortalidad por intervalos de seguimiento, encontramos que 13 pacientes hospitalarios resultaron éxitos en el momento diagnóstico (3,1%), 12 de ellos como era esperable por causa cardiovascular (insuficiencia cardiaca) y uno de ellos por sepsis urológica.

La mortalidad cardiovascular fue predominante y ascendente durante todo el estudio pero con dos picos de mayor frecuencia al inicio y final del seguimiento. La mortalidad no cardiovascular también resultó mayor en los intervalos de tiempo iniciales y finales pero con tasas de mortalidad en general bajas y estables. **(Tabla 33) (Figura 14).**

Tabla 33. Mortalidad por intervalos de seguimiento.

<i>Intervalos seguimiento</i>	<i>Mortalidad Global (N)</i>	<i>Mortalidad Global (N acumulado)</i>	<i>Mortalidad CV (N)</i>	<i>Mortalidad CV (N acumulado)</i>	<i>Mortalidad No CV (N)</i>	<i>Mortalidad No CV (N acumulado)</i>
0-6 meses	60	60	46	46	14	14
6-12 meses	21	81	13	59	8	22
1-1,5 años	25	106	17	76	8	30
1,5-2 años	15	121	11	87	4	34
2-2,5 años	6	127	6	93	0	34
2,5-3 años	11	138	8	101	3	37
3-3,5 años	6	144	6	107	0	37
3,5-4 años	9	153	9	116	0	37
4-4,5 años	5	158	4	120	1	38
4,5-5 años	7	165	5	125	2	40
>5 años	33	198 (Total)	27	152 (Total)	6	46 (Total)

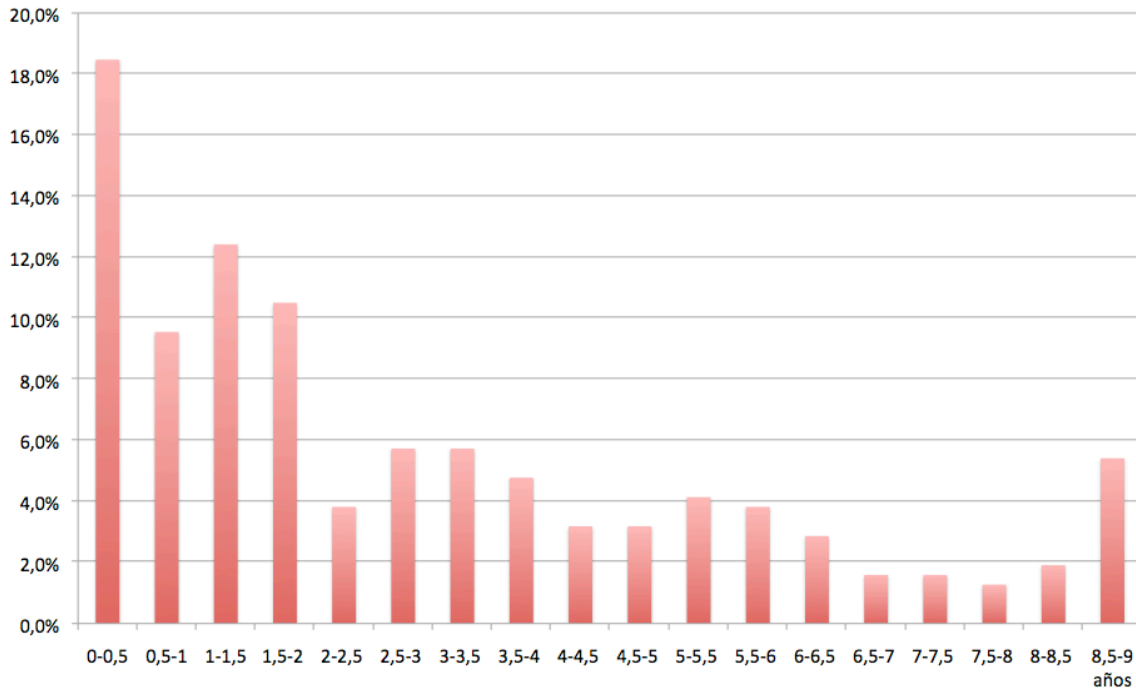
Figura 14. Gráficos de distribución de mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular según tiempo de seguimiento.



Ingresos por Insuficiencia cardiaca según intervalos de seguimiento.

Al analizar según intervalos de seguimiento el número de ingresos por insuficiencia cardiaca, observamos al igual que en la mortalidad un patrón característico de distribución temporal, de forma que el número de hospitalizaciones por IC es mayor al inicio y final de la evolución de la enfermedad cardiaca. **(Figura 15).**

Figura 15. Gráfico de distribución de ingresos por insuficiencia cardiaca según intervalos de seguimiento.



5.2. ESTUDIO COMPARATIVO. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR SEXO.

5.2.1. Características clínicas y demográficas.

- Edad y factores de riesgo cardiovascular.

Se observó una diferencia significativa en la edad media en función del sexo, siendo menor en los hombres $72,9 \pm 10$ años comparado con las mujeres, cuya edad media fue $75,7 \pm 10,9$ años ($p = 0,008$).

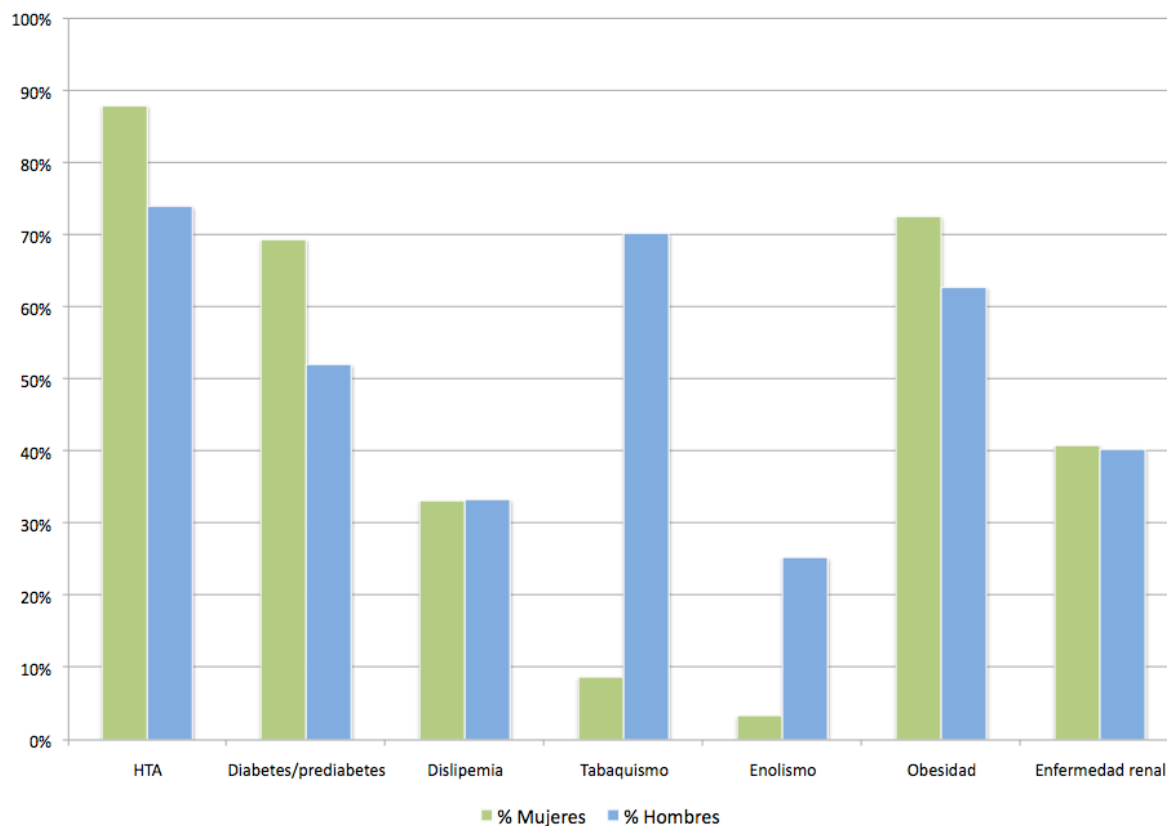
La hipertensión arterial, la alteración del metabolismo hidrorcarbonado y la obesidad fueron más frecuentes en mujeres mientras que la presencia de hábitos tóxicos (tabaquismo y enolismo) predominó en varones ($p < 0,005$).

No hubo diferencias estadísticas en la presencia de dislipemia o enfermedad renal. (**Tabla 34**) (**Figura 16**).

Tabla 34. Factores de riesgo cardiovascular según sexo.

	<i>Mujeres (N=221) N (%)</i>	<i>Hombres (N=187) N (%)</i>	<i>P</i>
HTA	194 (87,8)	138 (73,8)	0,0001
Diabetes/prediabetes	153 (69,2)	97 (51,9)	0,0001
Dislipemia	73 (33)	62 (33,2)	0,979
Tabaquismo	19 (8,6)	131 (70,1)	0,0001
Enolismo	7 (3,2)	47 (25,1)	0,0001
Obesidad	160 (72,4)	117 (62,6)	0,034
Enfermedad renal	90 (40,7)	75 (40,1)	0,899

Figura 16. Gráfico de distribución de factores de riesgo cardiovascular según sexo.



- Comorbilidad.

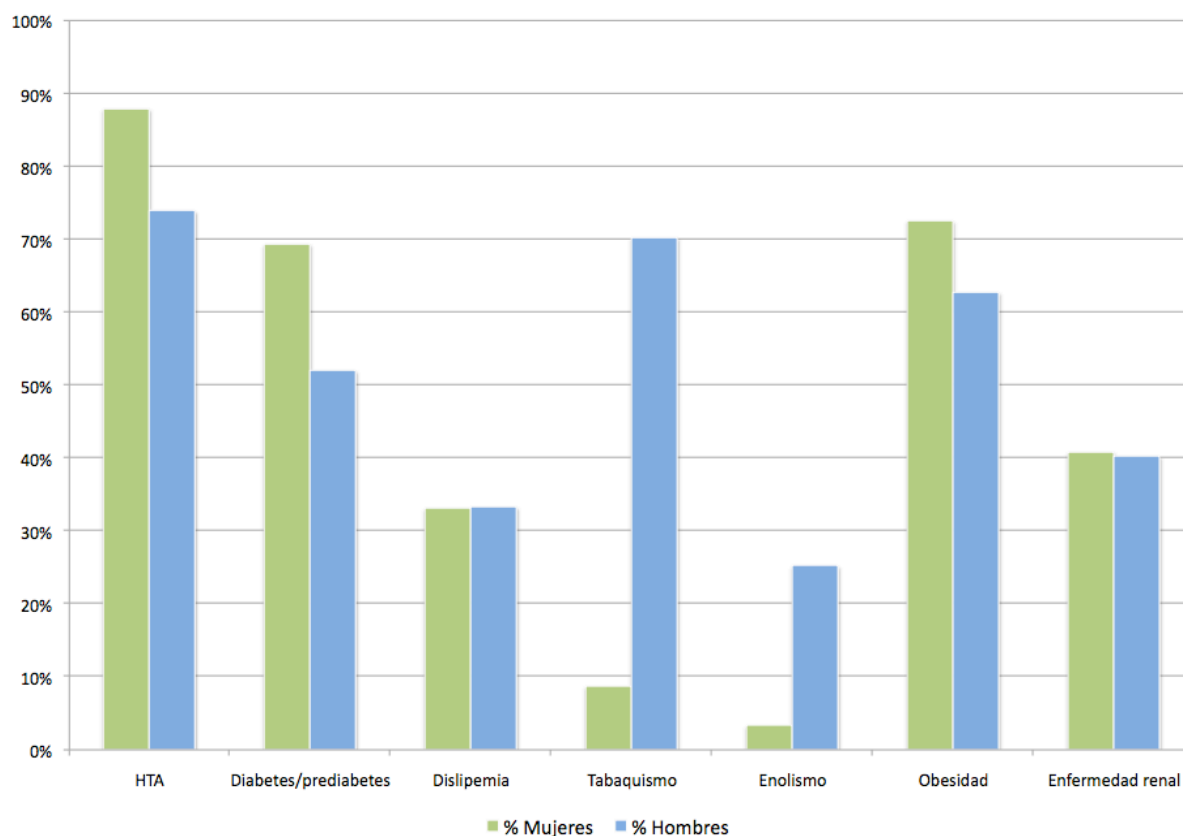
En relación a las principales comorbilidades clínicas, se encontró que la enfermedad hepática, la EPOC y la arteriopatía periférica resultaron más frecuentes en hombres de forma estadísticamente significativa.

No hubo diferencias por sexo en cuanto a anemia, cardiopatía isquémica o presencia de fibrilación auricular ($p > 0,05$). (Tabla 35) (Figura 17).

Tabla 35. Presencia de comorbilidad clínica en hombres y mujeres.

	Mujeres (N=221) N (%)	Hombres (N=187) N (%)	P
Anemia	127 (57,5)	98 (52,4)	0,306
EPOC	23 (10,4)	90 (48,1)	0,0001
Cáncer	43 (19,5)	34 (18,2)	0,743
SAHOS	33 (14,9)	28 (15)	0,991
ACV	27 (12,2)	33 (17,6)	0,123
Enfermedad hepática	9 (4,1)	20 (10,7)	0,009
TEP	11 (5)	7 (3,7)	0,545
Arteriopatía periférica	4 (1,8)	14 (7,5)	0,005
Cardiopatía isquémica	55 (24,9)	43 (23)	0,656
Fibrilación auricular	110 (49,8)	87 (46,5)	0,513

Figura 17. Gráfico de distribución de comorbilidad clínica según género.



5.2.2. Parametros ecocardiográficos

En el estudio con ecocardiograma, se encontró en hombres respecto a mujeres una FEVI media ligeramente más baja y un diámetro medio de aurícula izquierda y diámetro medio telediastólico de VI ligeramente mayores, la relación fue estadísticamente significativa, aunque como veremos en la discusión, probablemente estos hallazgos estén limitados por la ausencia de valores indexados. (Tabla 36).

En relación al grado de alteración de la función diastólica, no hubo diferencias según sexo. (Tabla 37).

Tabla 36. Dimensiones ecocardiográficos según sexo.

	Mujeres (N=221) Media±SD	Hombres (N=187) Media±SD	P
FEVI media (%)	67,7±7,4	66,03±7,5	0,025
Aurícula izquierda (mm)	40,6±6,8	42,6±6,9	0,003
Diámetro Telediastólico de VI (mm)	46,2±6	50,1±6,5	0,0001
Tabique interventricular (mm)	13,4±2,2	13,7±2,7	0,180

Tabla 37. Grado de alteración de la función diastólica según sexo.

	Mujeres (N=221) N (%)	Hombres (N=187) N (%)	P
Alteración ligera de la función diastólica (alteración de la relajación)	127 (57,5)	105 (56,1)	0,789
Alteración avanzada de la función diastólica (≥grado2)	94 (42,5)	82 (43,9)	

5.2.3. Parámetros analíticos.

En los parámetros analíticos se encontró tanto en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardiaca como en el seguimiento, diferencias estadísticas por sexo en la mayoría de parámetros hematológicos y de función renal, con cifras más deprimidas en mujeres respecto a hombres. No obstante, dado los diferentes límites de normalidad por sexo de los parámetros, la validez clínica de estos resultados en serie roja y función renal es escasa, se decidió expresarlo en las tablas para no excluir ninguna información.

En el perfil lipídico, las cifras de colesterol total y colesterol LDL resultaron más altas en las féminas. El hierro sérico fue también significativamente más bajo en mujeres. Cifras de hierro <60 microgramos/dL en 110 mujeres (75,3%) respecto a 73 hombres (63,5 %).

En el resto de parámetros analíticos en diagnóstico y evolución, incluido el ancho de distribución eritrocitaria no se hallaron diferencias. **(Tablas 38, 39 y 40).**

Tabla 38. Parámetros analíticos en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardiaca según género.

Diagnóstico	Mujeres (N=221) Media±SD	Hombres (N=187) Media±SD	P
Hematíes (x10¹²/L)	4,1±0,69	4,4±0,7	0,0001
Hemoglobina (g/dL)	11,5±1,9	12,7±2,3	0,0001
Hematocrito (%)	37,1±5,8	40,1±6,7	0,0001
VCM (fL)	89,8±7,2	90,5±8,1	0,374
HCM (pg)	27,9±2,5	28,6±3,4	0,026
CHCM (g/dL)	31,07±1,3	31,6±1,7	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,1±0,6	1,3±0,7	0,005
Filtrado glomerular (mL/min)	59,3±24,2	64,05±26	0,059
Na (mg/dL)	138,3±9,4	140,03±3,9	0,382
K (mg/dL)	4,5±0,6	4,6±0,6	0,460
Ac úrico (mg/dL)	6,8±2,5	6,8±2,2	0,815
Colesterol Total (mg/dL)	177,9±41,1	158±36,8	0,0001
Colesterol LDL (mg/dL)	105,9±36,8	91,9±31,2	0,0001
Hierro (microgramos/dL)	48,1±23	57,5±40,3	0,028
Hb A1c (%)	7,09±1,4	6,8±1,5	0,140

Tabla 39. Parámetros analíticos en el seguimiento de la insuficiencia cardiaca según sexo.

Seguimiento	Mujeres (N=221) Media±SD	Hombres (N=187) Media±SD	P
Hematíes (x10¹²/L)	4,08±0,7	4,3±0,7	0,0001
Hemoglobina (g/dL)	11,3±1,8	12,3±2,2	0,0001
Hematocrito (%)	35,9±5,6	38,6±5,9	0,0001
VCM (fL)	88,7±8,2	89,4±8,04	0,422
HCM (pg)	28,03±3,03	28,5±3,35	0,098
CHCM (g/dL)	31,5±1,7	32,1±2,9	0,026
Creatinina (mg/dL)	1,39±1,06	1,4±1,09	0,473
Filtrado glomerular (mL/min)	53,7±28,02	60,5±26,6	0,015
Na (mg/dL)	139,4±8,5	138,5±8,8	0,276
K (mg/dL)	4,6±0,7	4,6±0,7	0,882

Tabla 40. Estudio del ancho de distribución eritrocitaria en hombres y mujeres.

ADE	Mujeres (N=221) Media±SD	Hombres (N=187) Media±SD	P
Diagnóstico	15,53±2,1	15,58±2,6	0,810
Seguimiento	15,99±2,4	15,94±2,9	0,833

5.2.4. Tratamiento farmacológico.

En nuestra población, se observó un mayor uso de betabloqueantes, ARA II, antialdosterónicos y nitratos en mujeres. Las terapias antidiabética (insulina y ADOS) y antidepresiva también predominaron en el sexo femenino. No se encontraron diferencias en el consumo de diuréticos, IECAS, estatinas, antiaritmicos, antiagregantes, anticoagulantes o AINES. Los fármacos con escasa frecuencia en la muestra general se excluyeron del análisis comparativo. **(Tabla 41).**

Tabla 41. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico por sexo.

Grupo farmacológico	Mujeres (N=221) N (%)	Hombres (N=187) N (%)	p
Diuréticos de asa	202 (91,4)	163 (87,2)	0,165
IECAS	107 (48,4)	88 (47,1)	0,784
Betabloqueantes	103 (46,6)	64 (34,2)	0,011
Antiagregantes	92 (41,6)	75 (40,1)	0,755
ARA II	86 (38,9)	55 (29,4)	0,044
ADOS	84 (38)	54 (28,9)	0,052
Anticoagulantes	82 (37,1)	71 (38)	0,857
Estatinas	72 (32,6)	58 (31)	0,736
Insulina	71 (32,1)	37 (19,8)	0,005
Nitratos	63 (28,5)	34 (18,2)	0,015
Antialdosterónicos	29 (13,1)	41 (21,9)	0,019
Antagonistas calcio dihidropiridinicos	28 (12,7)	37 (19,8)	0,050
Digoxina	30 (13,6)	33 (17,6)	0,257
Antagonistas calcio no dihidropiridinicos	29 (13,1)	23 (12,3)	0,804
Hierro oral	54 (24,4)	45 (24,1)	0,931
Antidepresivos	25 (11,3)	11 (5,9)	0,054
AINES	15 (6,8)	13 (7)	0,948
Antiarrítmicos	5 (2,3)	9 (4,8)	0,159

5.2.5. Parámetros pronósticos.

No se encontraron diferencias estadísticas en el estudio comparativo entre hombres y mujeres, ni en tiempo de seguimiento, ni en número de ingresos, ni en eventos MACE, ni en mortalidad por cualquier causa o cardiovascular.

Solo se encontró de forma estadísticamente significativa un mayor porcentaje de pacientes varones en clase funcional NYHA avanzada (III,IV), p 0,005. (Tabla 42).

Tabla 42. Parámetros pronósticos en seguimiento según sexo.

	Mujeres (N=221) N (%)	Hombres (N=187) N (%)	P
Clase NYHA avanzada (III y IV)	52 (23,5)	68 (36,4)	0,005
Insuficiencia cardiaca	170 (76,9)	144 (77)	0,984
Accidente cerebrovascular	12 (5,4)	15 (8)	0,294
Infarto agudo de miocardio	18 (8,1)	15 (8)	0,964
Mortalidad por cualquier causa	99 (44,8)	99 (52,9)	0,101
Mortalidad cardiovascular	78 (78,8)	74 (74)	0,427

5.3. ESTUDIO COMPARATIVO. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR PRESENCIA DE ANEMIA.

5.3.1. Características clínicas y demográficas.

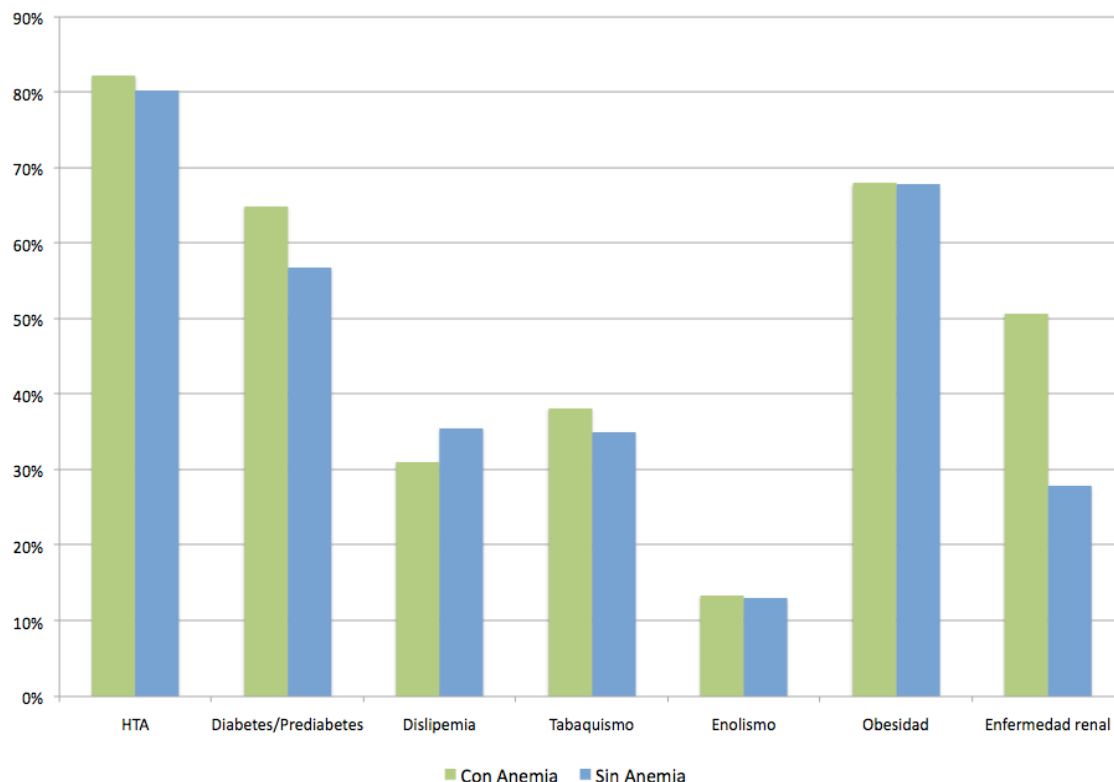
- Edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular.

La edad media en función de la presencia o no de anemia, fue significativamente mayor en los pacientes con anemia, media de $75,8 \pm 10,3$ años, frente a pacientes sin anemia media de $72,6 \pm 10,7$ años ($p = 0,002$). No hubo diferencias estadísticas en cuanto a sexo, mujeres con anemia 127 (57,5%) y hombres con anemia 98 (52,4%), $p 0,306$. La anemia se asoció de forma estadísticamente significativa solo a la presencia insuficiencia renal ($p < 0,0001$). (Tabla 43) (Figura 18).

Tabla 43. Factores de riesgo cardiovascular según presencia de anemia.

	Anemia Si (N=225) N (%)	Anemia No (N=183) N (%)	p
HTA	185 (82,2)	147 (80,3)	0,625
Diabetes/Prediabetes	146 (64,9)	104 (56,8)	0,097
Dislipemia	70 (31,1)	65 (35,5)	0,979
Tabaquismo	86 (38,2)	64 (35)	0,498
Enolismo	30 (13,3)	24 (13,1)	0,948
Obesidad	153 (68)	124 (67,8)	0,959
Enfermedad renal	114 (50,7)	51 (27,9)	0,0001

Figura 18. Gráfico de distribución de factores de riesgo cardiovascular según presencia de anemia.



- Comorbilidad.

No hubo diferencias significativas en cuanto a anemia, en relación a las variables clínicas recogidas, solo se encontró asociación estadística entre anemia y presencia de marcapasos ($p 0,022$). (Tabla 44) (Figura 19).

5.3.1. Parámetros ecocardiográficos.

Dentro de los parámetros ecocardiográficos, se encontraron diferencias estadísticas en el tamaño de la aurícula izquierda, cuya media fue mayor en los pacientes con anemia (media 42,6 respecto a 40,2 mm), y en el grado de alteración de la función diastólica, cuya alteración avanzada fue también más frecuente en anémicos. (Tablas 45 y 46).

Tabla 44. Comorbilidad clínica según presencia de anemia.

	Anemia Sí (N=225) N (%)	Anemia No (N=183) N (%)	p
EPOC	64 (28,4)	49 (26,8)	0,708
Cáncer	41 (18,2)	36 (19,7)	0,710
SAHOS	36 (16)	25 (13,7)	0,510
ACV	29 (12,9)	31 (16,9)	0,251
Enfermedad hepática	17 (7,6)	12 (6,6)	0,696
TEP	10 (4,4)	8 (4,4)	0,972
Arteriopatía periférica	12 (5,3)	6 (3,3)	0,315
Cardiopatía isquémica	54 (24)	44 (24)	0,992
Fibrilación auricular	116 (51,6)	81 (44,3)	0,143
BCRI	8 (3,6)	10 (5,5)	0,350
Portador de marcapasos	27 (12)	10 (5,5)	0,022

Figura 19. Gráfico de distribución de comorbilidad clínica en pacientes anémicos y no anémicos.

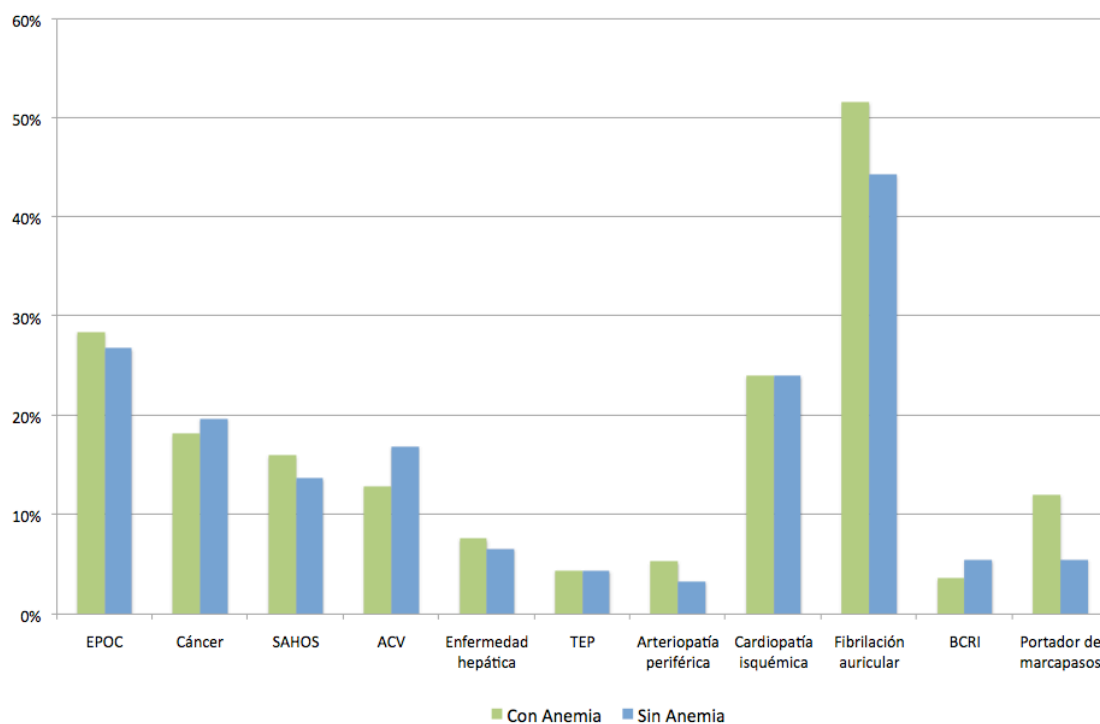


Tabla 45. Dimensiones ecocardiográficas según presencia de anemia.

	Anemia Si (N=225) Media±SD	Anemia No (N=183) Media±SD	p
FEVI media (%)	67,4±7,6	66,2±7,3	0,101
Aurícula izquierda (mm)	42,6±6,8	40,2±6,9	0,001
Diámetro Telediastólico de VI (mm)	48,01±6,4	48,07±6,7	0,936
Tabique interventricular (mm)	13,8±2,5	13,3±2,3	0,033

Tabla 46. Grado de alteración de la función diastólica según presencia de anemia.

	Anemia Si (N=225) N (%)	Anemia No (N=183) N (%)	P
Alteración ligera de la función diastólica (alteración de la relajación)	118 (52,4)	114 (62,3)	0,046
Alteración avanzada de la función diastólica (≥grado2)	107 (47,6)	69 (37,7)	

5.3.2. Parámetros analíticos.

En el estudio de laboratorio se halló, según lo esperable, una clara asociación estadísticamente significativa, entre el descenso de todos los parámetros de la serie roja (hematíes, hemoglobina, hematocrito y volúmenes corpusculares) y la presencia de anemia, tanto en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardiaca como en seguimiento. Igualmente hubo cifras significativas de peor función renal y hierro más bajo en los pacientes con anemia. Cifras de hierro inferior a 60 microgramos/dL en el 82,4% de los pacientes anémicos.

El perfil lipídico, el colesterol total y el colesterol LDL, presentaron una relación inversa y significativa con la enfermedad hemática, mostrando cifras más bajas en pacientes con anemia y más altas en pacientes sin ella. **(Tablas 47 y 48).**

Tabla 47. Parámetros analíticos en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardiaca según presencia de anemia.

Diagnóstico	Anemia Sí (N=225) Media±SD	Anemia No (N=183) Media±SD	P
Hematíes (x10 ¹² /L)	3,8±0,63	4,7±0,48	0,0001
Hemoglobina (g/dL)	10,5±1,3	13,9±1,3	0,0001
Hematocrito (%)	34,1±4,3	43,8±4,08	0,0001
VCM (fL)	88,4±8,2	92,3±6,2	0,0001
HCM (pg)	27,3±3,1	29,4±2,3	0,0001
CHCM (g/dL)	30,8±1,6	31,9±1,24	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,3±0,8	1,03±0,3	0,0001
Filtrado glomerular (mL/min)	56,01±25,9	68,2±22	0,0001
Na (mg/dL)	139,1±8,5	138,9±8,8	0,031
K (mg/dL)	4,7±0,8	4,6±0,6	0,066
Ac úrico (mg/dL)	7,1±2,5	6,5±2,2	0,048
Colesterol Total (mg/dL)	160,5±39,3	178±39,4	0,0001
Colesterol LDL (mg/dL)	91,4±34,3	107,3±33,9	0,0001
Hierro (microgramos/dL)	42,9±26,2	68,3±35,9	0,0001
Hb A1c (%)	6,9±1,3	7,01±1,6	0,743

Tabla 48. Parámetros analíticos en el seguimiento de la insuficiencia cardiaca según presencia de anemia.

Seguimiento	Anemia Sí (N=225) Media±SD	Anemia No (N=183) Media±SD	P
Hematíes (x10 ¹² /L)	3,9±0,7	4,4±0,6	0,0001
Hemoglobina (g/dL)	10,9±1,7	12,8±1,9	0,0001
Hematocrito (%)	34,8±5,1	40,03±5,5	0,0001
VCM (fL)	88,7±8,5	89,4±7,6	0,361
HCM (pg)	27,8±3,1	28,8±3,1	0,002
CHCM (g/dL)	31,4±1,8	32,3±2,9	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,6±1,2	1,2±0,7	0,0001
Filtrado glomerular (mL/min)	51,5±27,9	63,1±25,8	0,0001
Na (mg/dL)	139,1±8,5	138,9±8,8	0,814
K (mg/dL)	4,7±0,8	4,6±0,6	0,248

El ancho de distribución eritrocitaria ADE según la enfermedad anémica, presentó, también de forma esperable, medias superiores en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectos, con valores de diferencia mayores a un punto y con clara significación estadística. **(Tabla 49).**

Tabla 49. Estudio del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con y sin anemia.

ADE	Anemia Si (N=225) Media±SD	Anemia No (N=183) Media±SD	p
Diagnóstico	16,3±2,6	14,5±1,5	0,0001
Seguimiento	16,5±2,9	15,2±2,3	0,0001

5.3.3. Tratamiento farmacológico.

No se encontraron diferencias estadísticas en la mayoría de los fármacos utilizados en pacientes según padecieran o no anemia, incluyendo antiagregantes y anticoagulantes. Solo se constató asociación estadística entre la prescripción de insulina y hierro oral, y la presencia de anemia (p 0,01 y p<0,0001 respectivamente). Dentro del uso de la terapia con hierro oral en la anemia, la asociación estadística resultó más que esperable, el dato más reseñable sería el 7,7% (14 pacientes) que tomaban hierro y ya no tenían anemia, de cara a conocer su perfil pronóstico y su posible beneficio terapéutico. **(Tabla 50).**

5.3.4. Parámetros pronósticos.

En el análisis pronóstico, el tiempo medio de seguimiento se acortó de forma estadísticamente significativa en presencia de anemia. En los pacientes anémicos hubo mayor número medio de ingresos y mayor porcentaje de ingresos múltiples por IC (>1 ingreso), p <0,0001 y p 0,006 respectivamente. **(Tabla 51).**

Igualmente, los pacientes afectos de síndrome anémico, presentaron una fuerte asociación estadística con la presencia de insuficiencia cardiaca en seguimiento y con una mayor mortalidad global y cardiovascular. No se hallaron diferencias en porcentaje de clase funcional avanzada (NYHA III y IV), ACV o infarto. **(Tabla 52).**

Tabla 50. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico según enfermedad anémica.

Grupo farmacológico	Anemia Si (N=225) N (%)	Anemia No (N=183) N (%)	P
Diuréticos de asa	206 (91,6)	159 (86,9)	0,127
IECAS	101 (44,9)	94 (51,4)	0,193
Antiagregantes	92 (40,9)	75 (41)	0,985
Anticoagulantes	91 (40,4)	62 (33,9)	0,193
Betabloqueantes	85 (37,8)	82 (44,8)	0,151
Hierro oral	85 (37,8)	14 (7,7)	0,0001
ARA II	82 (36,4)	59 (32,2)	0,375
ADOS	82 (36,4)	56 (30,6)	0,215
Insulina	71 (31,6)	37 (20,2)	0,010
Estatinas	70 (31,1)	60 (32,8)	0,718
Nitratos	59 (26,2)	38 (20,8)	0,198
Antialdosterónicos	38 (16,9)	32 (17,5)	0,874
Antagonistas calcio dihidropiridínicos	38 (16,9)	27 (14,8)	0,558
Digoxina	32 (14,2)	31 (16,9)	0,450
Antagonistas calcio no dihidropiridínicos	29 (12,9)	23 (12,6)	0,923
Antidepresivos	17 (7,6)	19 (10,4)	0,317
AINES	16 (7,1)	12 (6,6)	0,826
Antiarrítmicos	7 (3,1)	7 (3,8)	0,694

Tabla 51. Parámetros pronósticos según presencia de anemia.

	Anemia Si (N=225) Media±SD	Anemia No (N=183) Media±SD	P
Tiempo de seguimiento (meses)	34,1±29	40,1±31	0,044
Número de ingresos por IC	1,7±1,6	1,1±1,4	0,0001
	N (%)	N (%)	
>1 ingreso por IC	88 (46,1)	38 (30,6)	0,006
Clase NYHA avanzada (III y IV)	73 (32,4)	47 (25,7)	0,136

Tabla 52. Eventos MACE y mortalidad en pacientes con y sin anemia.

	Anemia Si (N=225) N (%)	Anemia No (N=183) N (%)	P
Insuficiencia cardiaca	191 (84,9)	123 (67,2)	0,0001
Accidente cerebrovascular	13 (5,8)	14 (7,7)	0,449
Infarto agudo de miocardio	16 (7,1)	17 (9,3)	0,422
Mortalidad por cualquier causa	127 (56,4)	71 (38,8)	0,0001
Mortalidad cardiovascular	106 (83,5)	46 (63,9)	0,002

5.4. ESTUDIO COMPARATIVO. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR PRESENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

5.4.1. Características clínicas y demográficas.

- Edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular.

Se definió el grupo de eventos cardiovasculares (CV) según presencia de ingreso por insuficiencia cardiaca o mortalidad cardiovascular.

La edad media fue significativamente mayor en los pacientes con eventos CV, media de 77,3±9,7 años respecto de los pacientes sin eventos, media de 72±10,7 años ($p < 0,0001$).

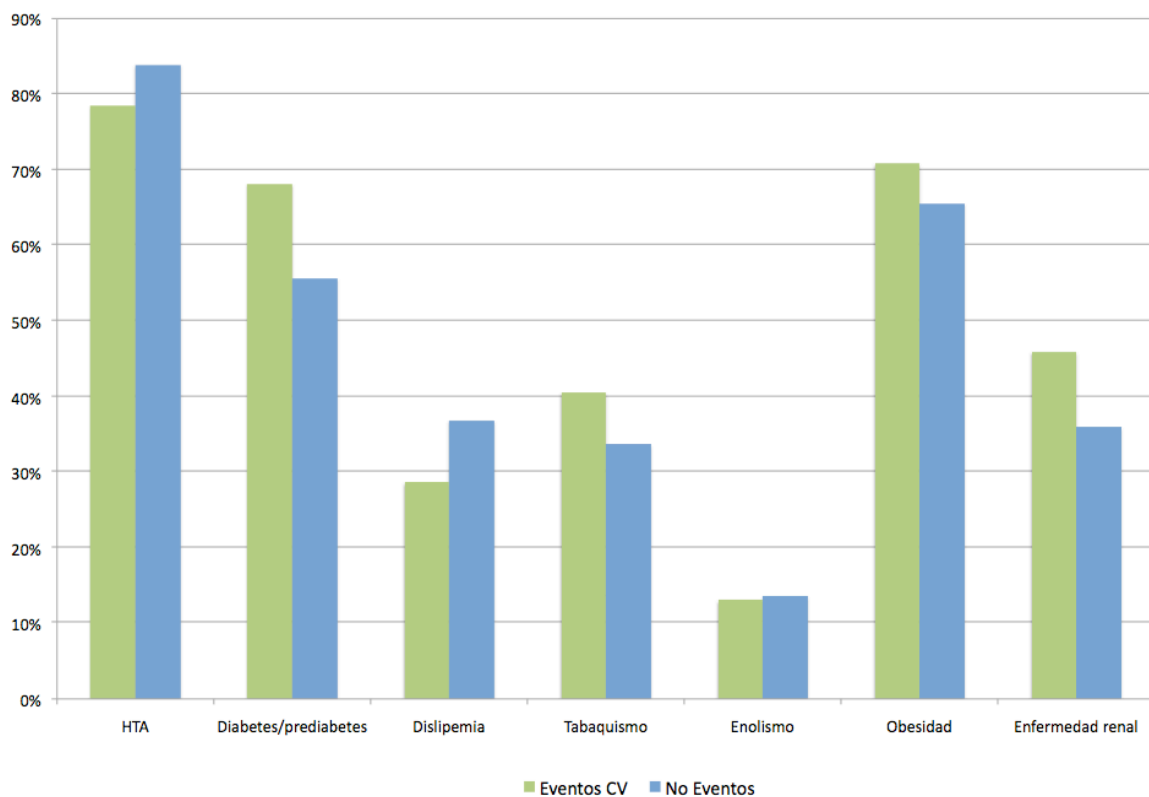
No se encontraron diferencias estadísticas entre hombres y mujeres, y la presencia de eventos CV, mujeres 91 (49,2%) y hombres 94 (50,8 %), $p 0,066$.

Los eventos cardiovasculares se asociaron de forma significativa a la presencia de insuficiencia renal y alteración del metabolismo glucémico (diabetes/prediabetes). No hubo diferencias en hipertensión ni obesidad. (Tabla 53) (Figura 20).

Tabla 53. Factores de riesgo cardiovascular según presencia de eventos cardiovasculares.

	Eventos CV (N=185) N (%)	No Eventos CV (N=223) N (%)	P
HTA	145 (78,4)	187 (83,9)	0,157
Diabetes/prediabetes	126 (68,1)	124 (55,6)	0,010
Dislipemia	53 (28,6)	82 (36,8)	0,083
Tabaquismo	75 (40,5)	75 (33,6)	0,150
Enolismo	24 (13)	30 (13,5)	0,887
Obesidad	131 (70,8)	146 (65,5)	0,250
Enfermedad renal	85 (45,9)	80 (35,9)	0,039

Figura 20. Gráfico de distribución de factores de riesgo cardiovascular según presencia de eventos cardiovasculares.



- Comorbilidad.

La anemia, fibrilación auricular, enfermedad hepática y EPOC fueron las comorbilidades clínicas con relación estadísticamente significativa respecto a eventos cardiovasculares. Los pacientes portadores de marcapasos y con frecuencias cardiacas al diagnóstico de IC más elevadas también se asociaron de forma más frecuente y significativa a la presencia de eventos CV. La cardiopatía isquémica no obtuvo diferencias. **(Tabla 54) (Figura 21).**

5.4.2. Parámetros ecocardiográficos.

En relación a los parámetros del ecocardiograma, en los pacientes con eventos cardiovasculares (ingreso por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular) se halló también mayor tamaño medio de la aurícula izquierda y mayor grado de alteración de la función diastólica, p de 0,009 y p <0,0001 respectivamente. **(Tablas 55 y 56).**

Tabla 54. Comorbilidad clínica según presencia de eventos cardiovasculares.

	Eventos CV (N=185) N (%)	No Eventos CV (N=223) N (%)	p
Anemia	122 (65,9)	103 (46,2)	0,0001
EPOC	62 (33,5)	51 (22,9)	0,017
Cáncer	41 (22,2)	36 (16,1)	0,122
SAHOS	21 (11,4)	40 (17,9)	0,063
ACV	33 (17,8)	27 (12,1)	0,104
Enfermedad hepática	21 (11,4)	8 (3,6)	0,002
TEP	8 (4,3)	10 (4,5)	0,938
Arteriopatía periférica	9 (4,9)	9 (4)	0,685
Cardiopatía isquémica	47 (25,9)	51 (22,9)	0,551
Fibrilación auricular	105 (56,8)	92 (41,3)	0,002
Portador de marcapasos	23 (12,4)	14 (6,3)	0,031
Frecuencia cardiaca al diagnóstico M±SD	6,09±17,9	81,6±17,4	0,011

Figura 21. Gráfico de distribución de comorbilidad clínica según presencia de eventos cardiovasculares.

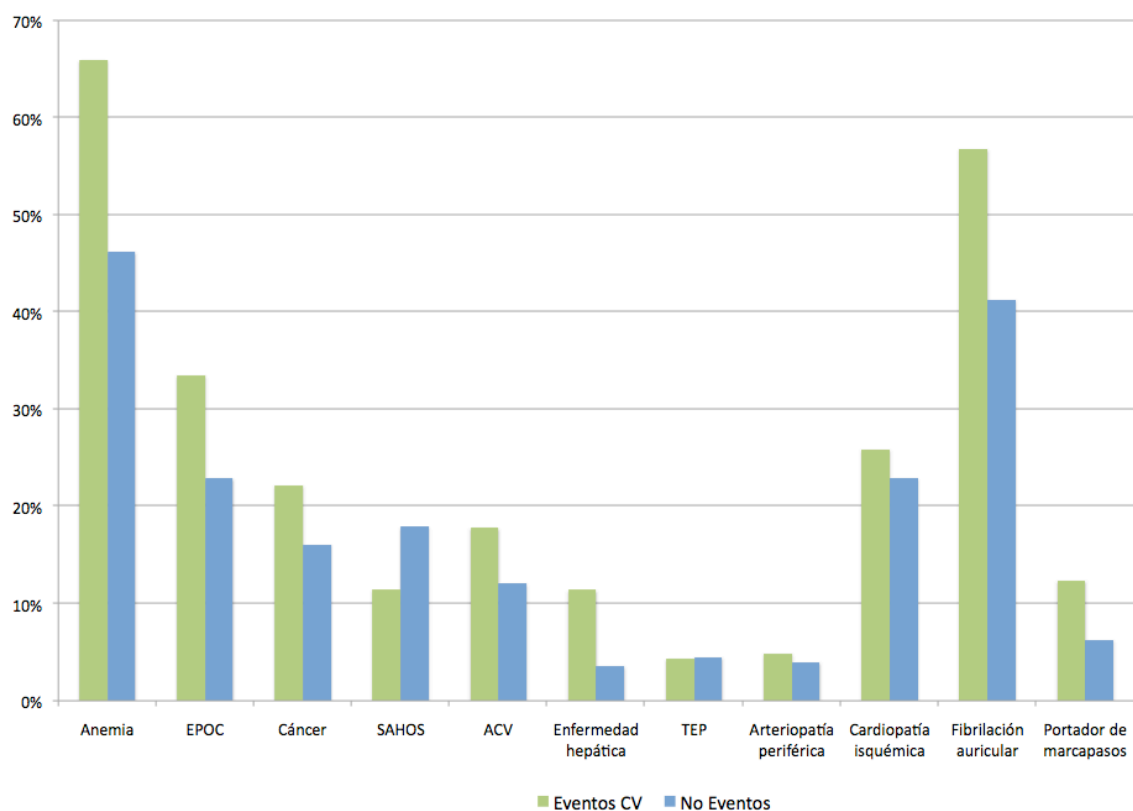


Tabla 55. Dimensiones ecocardiográficas según presencia de eventos cardiovasculares.

	Eventos CV (N=185) N (%)	No Eventos CV (N=223) N (%)	P
FEVI media (%)	66,9±7,9	66,9±7,2	0,918
Aurícula izquierda (mm)	42,5±6,8	40,7±6,9	0,009
Diámetro Telediastólico de VI (mm)	48,2±6,5	47,9±6,6	0,615
Tabique interventricular (mm)	13,7±2,6	13,4±2,3	0,286

Tabla 56. Eventos cardiovasculares y grado de alteración de la función diastólica.

	Eventos CV (N=185) N (%)	No Eventos CV (N=223) N (%)	P
Alteración ligera de la función diastólica (alteración de la relajación)	86 (46,5)	146 (65,5)	0,0001
Alteración avanzada de la función diastólica (≥grado2)	99 (53,5)	77 (34,5)	

5.4.3. Parámetros analíticos.

Según parámetros analíticos los pacientes con eventos cardiovasculares obtuvieron diferencias estadísticas en las determinaciones de la serie eritropoyética exceptuando el VCM, registrándose un descenso de todos parámetros tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la insuficiencia cardiaca.

Igualmente, la función renal fue peor, el ácido úrico más alto y el hierro sérico más bajo en pacientes con eventos CV (p significativa). Porcentaje de pacientes con eventos y hierro inferior a 60 microgramos/dL de 82,8%, frente al 60% de pacientes sin eventos. **(Tablas 57 y 58).**

Tabla 57. Parámetros analíticos en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardiaca según presencia de eventos cardiovasculares.

Diagnóstico	Eventos CV (N=185) Media±SD	No Eventos CV (N=223) Media±SD	P
Hematíes (x10 ¹² /L)	4,2±0,7	4,3±0,6	0,051
Hemoglobina (g/dL)	11,6±2,2	12,4±2,1	0,001
Hematocrito (%)	37,6±6,7	39,2±6,05	0,013
VCM (fL)	89,7±8,4	90,5±6,9	0,286
HCM (pg)	27,8±3,2	28,6±2,7	0,013
CHCM (g/dL)	30,9±1,6	31,5±1,4	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,3±0,7	1,13±0,6	0,007
Filtrado glomerular (mL/min)	56,9±25,03	65,2±24,6	0,001
Na (mg/dL)	139,5±4,08	139,7±9,3	0,779
K (mg/dL)	4,5±0,6	4,5±0,5	0,951
Ac úrico (mg/dL)	7,4±2,5	6,4±2,2	0,0001
Colesterol Total (mg/dL)	166,1±42,7	170,9±38,4	0,244
Colesterol LDL (mg/dL)	97,8±37,7	100,4±32,9	0,518
Hierro (microgramos/dL)	44,5±32	58,5±31,5	0,0001
Hb A1c (%)	6,9±1,5	7,02±1,4	0,578

Tabla 58. Parámetros analíticos en el seguimiento de la insuficiencia cardiaca según presencia de eventos cardiovasculares.

Seguimiento	Eventos CV (N=185) Media±SD	No Eventos CV (N=223) Media±SD	P
Hematíes (x10 ¹² /L)	4,08±0,8	4,2±0,6	0,004
Hemoglobina (g/dL)	11,1±2,1	12,3±1,8	0,0001
Hematocrito (%)	36,07±6,5	38,09±5,2	0,001
VCM (fL)	88,06±9,01	89,07±7,4	0,996
HCM (pg)	27,5±3,1	28,8±3,09	0,0001
CHCM (g/dL)	30,9±1,8	32,4±2,5	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,6±1,2	1,2±0,9	0,001
Filtrado glomerular (mL/min)	49,6±25,1	62,4±28,1	0,0001
Na (mg/dL)	137,9±9,9	139,8±7,4	0,039
K (mg/dL)	4,7±0,9	4,6±0,6	0,402

El ancho de distribución eritrocitaria fue más elevado en pacientes con eventos cardiovasculares en ambas determinaciones, diagnóstico y seguimiento, con una asociación estadística fuertemente positiva. **(Tabla 59).**

Tabla 59. Estudio del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con y sin eventos cardiovasculares.

ADE	Eventos CV (N=185) Media±SD	No Eventos CV (N=223) Media±SD	p
Diagnóstico	16,1±2,5	15,08±2,2	0,0001
Seguimiento	16,8±3,05	15,2±2,2	0,0001

5.4.4. Tratamiento farmacológico.

Los IECAS, diuréticos y digoxina fueron más usados en pacientes con eventos cardiovasculares (muerte u hospitalización por insuficiencia cardiaca), con diferencias estadísticamente significativas. Los ARAI, estatinas, antidepresivos y AINES resultaron más utilizados, también de forma significativa, en pacientes sin eventos. No se encontraron diferencias en el empleo de betabloqueantes o terapia con hierro oral. **(Tabla 60).**

5.4.5. Parámetros pronósticos.

En los pacientes con eventos cardiovasculares (muerte u hospitalización por insuficiencia cardiaca) se halló un mayor porcentaje de clase funcional avanzada, NYHA III/IV, $p < 0,0001$; y se redujo el tiempo medio de seguimiento, de 45 a 31 meses, p igualmente $< 0,0001$. **(Tabla 61).**

Tabla 60. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico según presencia de eventos cardiovasculares.

Grupo farmacológico	Eventos CV (N=185) N (%)	No Eventos CV (N=223) N (%)	P
Diuréticos de asa	174 (94,1)	191 (85,7)	0,006
IECAS	106 (57,3)	89 (39,9)	0,0001
Antiagregantes	82 (44,3)	85 (38,1)	0,204
ADOS	82 (36,8)	56 (30,3)	0,167
Betabloqueantes	71 (38,4)	96 (43)	0,339
Anticoagulantes	70 (37,8)	83 (37,2)	0,898
Insulina	54 (29,2)	54 (24,2)	0,257
Nitratos	54 (29,2)	47 (21,1)	0,160
Hierro oral	49 (26,5)	50 (22,4)	0,340
Estatinas	48 (25,9)	82 (36,8)	0,019
ARA II	47 (25,4)	94 (42,2)	0,0001
Digoxina	37 (20)	26 (11,7)	0,020
Antagonistas calcio dihidropiridínicos	33(17,8)	32 (14,5)	0,338
Antialdosterónicos	31 (16,8)	39 (17,5)	0,845
Antagonistas calcio no dihidropiridínicos	25 (13,5)	27 (12,1)	0,672
Antidepresivos	9 (4,9)	27 (12,1)	0,010
Antiarrítmicos	9 (4,9)	5 (2,2)	0,147
AINES	5 (2,7)	23 (10,3)	0,002

Tabla 61. Parámetros pronósticos según presencia de eventos cardiovasculares.

Tiempo de seguimiento y clase	Eventos CV (N=185)	No Eventos CV (N=223)	P
NYHA avanzada			
Tiempo de seguimiento (meses)	M±SD 28,4±29	43,7±29	0,0001
Clase NYHA avanzada (III y IV)	N (%) 76 (41,1)	44 (19,7)	0,0001

5.5. ESTUDIO COMPARATIVO. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS SEGÚN PUNTO DE CORTE DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA.

5.5.1. Características clínicas y demográficas.

- Edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular.

Según análisis estadísticos previos de parámetros pronósticos, y teniendo en cuenta los límites de normalidad de nuestro laboratorio, se estableció como punto de corte un valor para el ancho de distribución eritrocitaria en el momento diagnóstico del 15%.

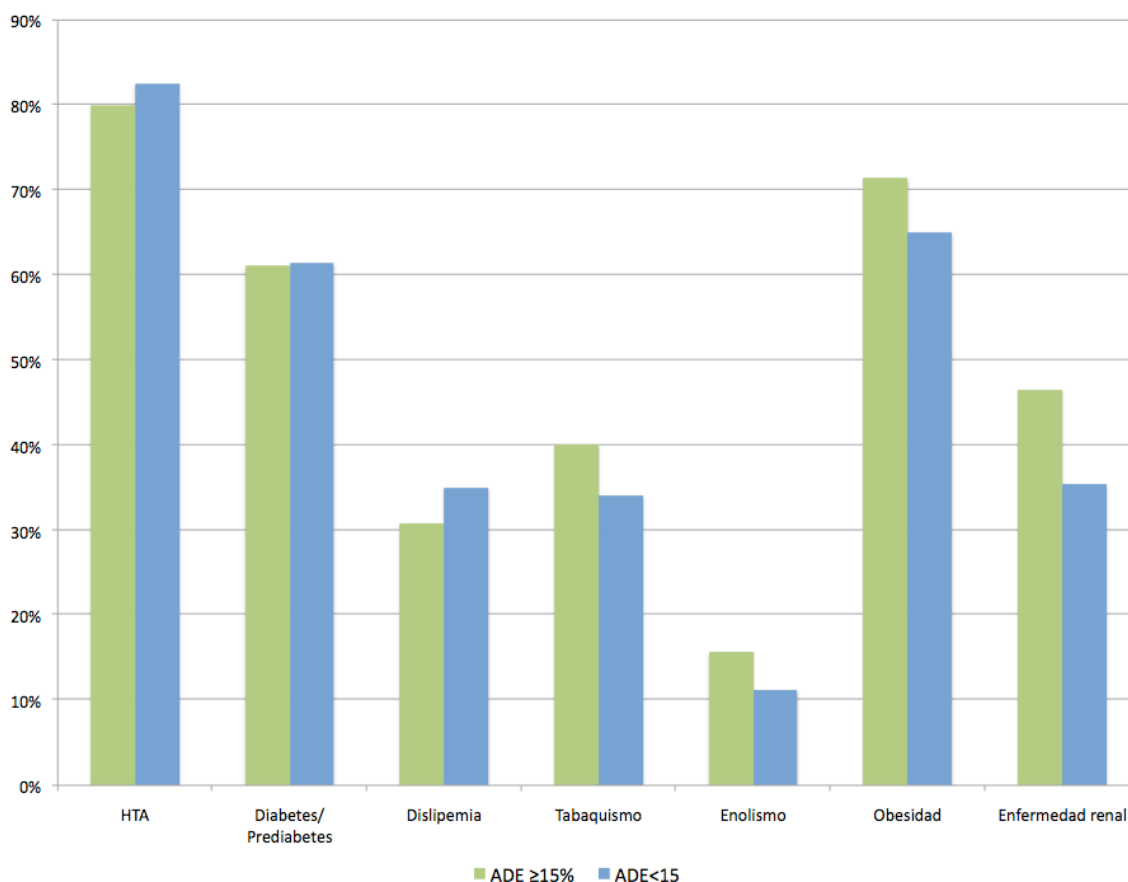
La edad media en función del punto de corte del ADE, fue significativamente mayor en los pacientes con ADE $\geq 15\%$, media de $75,7 \pm 11,1$ años, frente a pacientes con ADE $< 15\%$ media de $73,3 \pm 10,08$ años ($p = 0,024$). No hubo diferencias estadísticas en cuanto a sexo, mujeres con ADE $\geq 15\%$ 101 (54,6%) y hombres 84 (45,4%), $p 0,874$.

En relación a los factores de riesgo cardiovascular, un ADE $\geq 15\%$ solo se asoció de forma estadísticamente significativa a la presencia de insuficiencia renal. **(Tabla 62) (Figura 22).**

Tabla 62. Factores de riesgo cardiovascular según punto de corte de ADE diagnóstico $\geq 15\%$.

	ADE $\geq 15\%$ (N=185) N (%)	ADE $< 15\%$ (N=223) N (%)	p
HTA	148 (80)	184 (82,5)	0,517
Diabetes/Prediabetes	113 (61,1)	137 (61,4)	0,942
Dislipemia	57 (30,8)	78 (35)	0,373
Tabaquismo	74 (40)	76 (34,1)	0,217
Enolismo	29 (15,7)	25 (11,2)	0,185
Obesidad	132 (71,4)	145 (65)	0,173
Enfermedad renal	86 (46,5)	79 (35,4)	0,023

Figura 22. Gráfico de distribución de factores de riesgo cardiovascular según punto de corte del ADE 15%.



- Comorbilidad.

En los pacientes con ADE $\geq 15\%$, fue más frecuente la anemia, la enfermedad hepática y el tromboembolismo pulmonar, de forma estadísticamente significativa. La presencia de marcapasos o BCRI también tuvieron datos significativos, aunque con cifras más límites y sin aparente validez clínica. **(Tabla 63) (Figura 23).**

5.5.2. Parámetros ecocardiográficos.

En la ecocardiografía, se halló igualmente a comparativos previos, un mayor tamaño medio de la aurícula izquierda y mayor grado de disfunción diastólica, en los pacientes con ADE $\geq 15\%$, p significativa. **(Tablas 64 y 65).**

Tabla 63. Comorbilidad clínica según punto de corte ADE diagnóstico 15%.

	ADE \geq 15% (N=185) N (%)	ADE <15% (N=223) N (%)	p
Anemia	141 (76,2)	84 (37,7)	0,0001
EPOC	56 (30,3)	57 (25,6)	0,290
Cáncer	33 (17,8)	44 (19,7)	0,627
SAHOS	29 (15,7)	32 (14,3)	0,708
ACV	26 (14,1)	34 (15,2)	0,735
Enfermedad hepática	20 (10,8)	9 (4)	0,008
TEP	14 (7,6)	4 (1,8)	0,005
Arteriopatía periférica	10 (5,4)	8 (3,6)	0,373
Cardiopatía isquémica	43 (23,2)	55 (24,7)	0,738
Fibrilación auricular	104 (56,2)	93 (41,7)	0,003
Portador de marcapasos	26 (14,1)	11 (4,9)	0,001
BCRI	4 (2,2)	14 (6,3)	0,044

Figura 23. Gráfico de distribución de comorbilidad clínica según punto de corte del ADE en 15%.

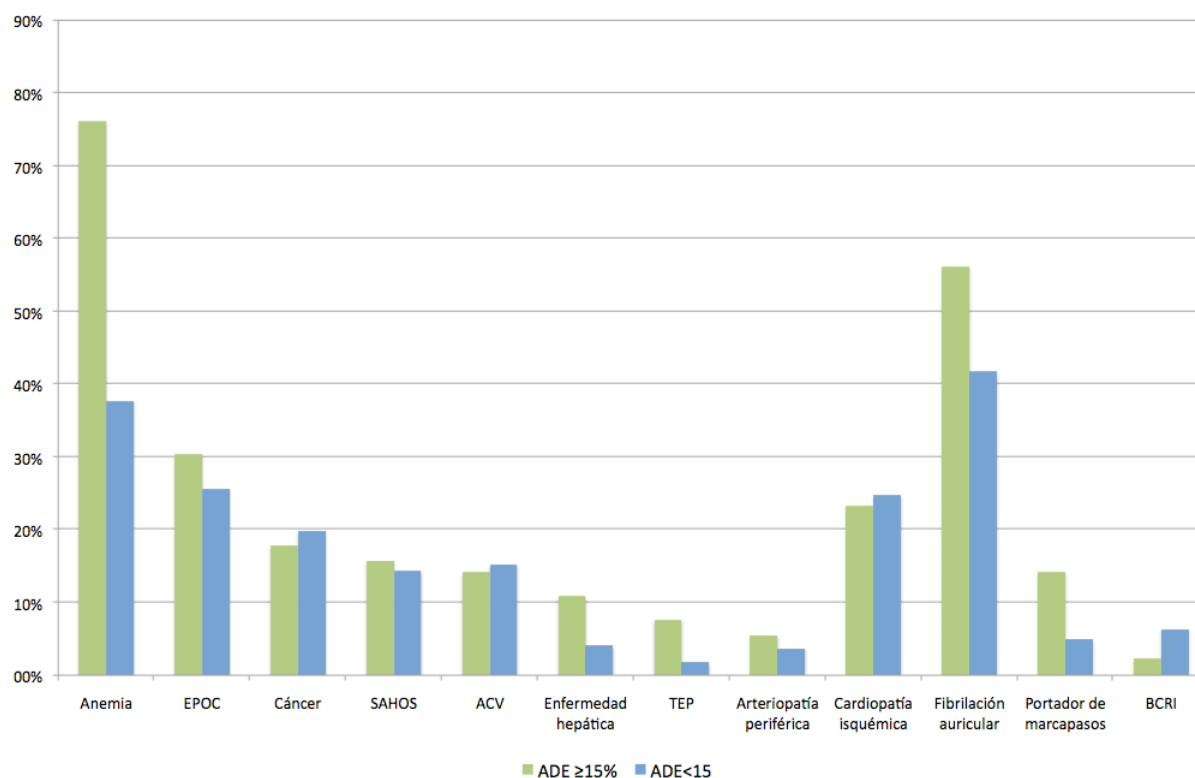


Tabla 64. Dimensiones ecocardiográficas según punto de corte del ADE diagnóstico 15%.

	ADE ≥15% (N=185) N (%)	ADE<15 (N=223) N (%)	P
FEVI media (%)	67,6±7,5	66,3±7,5	0,085
Aurícula izquierda (mm)	42,3±7,8	40,9±6,08	0,037
Diámetro Telediastólico de VI (mm)	47,6±6,3	48,3±6,7	0,256
Tabique interventricular (mm)	13,8±2,4	13,3±2,5	0,067

Tabla 65. Grado de alteración de la función diastólica según punto de corte del ADE diagnóstico 15%.

	ADE ≥15% (N=185) N (%)	ADE<15 (N=223) N (%)	P
Alteración ligera de la función diastólica (alteración de la relajación)	89 (48,1)	143 (64,1)	0,001
Alteración avanzada de la función diastólica (≥grado2)	96 (51,9)	80 (39,5)	

5.5.3. Parámetros analíticos.

Dentro de las determinaciones analíticas, la serie roja y el hierro sérico tuvieron de forma esperable valores más bajos y con fuerte asociación estadística en los pacientes con ADE≥ 15%,

También fue más frecuente en este grupo, el filtrado glomerular más disminuido y un mejor perfil lipídico. **(Tablas 66 y 67).**

5.5.4. Tratamiento farmacológico.

Para los pacientes con ADE≥15%, se encontró más frecuencia de uso de forma estadísticamente significativa de diuréticos de asa, anticoagulantes y digoxina. Fue más frecuente en el grupo de pacientes con ADE<15% el empleo de betabloqueantes y estatinas. **(Tabla 68).**

Tabla 66. Parámetros analíticos en el momento diagnóstico según punto de corte del ADE en 15%.

Diagnóstico	ADE ≥15% (N=185) Media±SD	ADE<15 (N=223) Media±SD	p
Hematíes (x10 ¹² /L)	4,1±0,8	4,3±0,6	0,011
Hemoglobina (g/dL)	11,1±2,1	12,8±1,9	0,0001
Hematocrito (%)	36,2±6,4	40,3±5,8	0,0001
VCM (fL)	87,3±8,6	92,5±5,7	0,0001
HCM (pg)	26,7±3,2	29,4±2,1	0,0001
CHCM (g/dL)	30,6±1,5	31,9±1,2	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,2±0,6	1,18±0,7	0,346
Filtrado glomerular (mL/min)	57,9±23,5	64,4±26,04	0,009
Na (mg/dL)	139,7±4,03	139,5±9,3	0,779
K (mg/dL)	4,6±0,6	4,5±0,5	0,345
Ac úrico (mg/dL)	7,01±2,5	6,7±2,2	0,353
Colesterol Total (mg/dL)	159,5±40,01	176,1±39,2	0,0001
Colesterol LDL (mg/dL)	93,4±34,5	103,5±34,8	0,012
Hierro (microgramos/dL)	43,8±25,7	60,3±36	0,0001
Hb A1c (%)	6,7±1,3	7,12±1,5	0,093

Tabla 67. Parámetros analíticos en el seguimiento según punto de corte del ADE 15%.

Seguimiento	ADE ≥15% (N=185) Media±SD	ADE<15 (N=223) Media±SD	p
Hematíes (x10 ¹² /L)	4,2±0,8	4,1±0,6	0,821
Hemoglobina (g/dL)	11,3±2,07	12,1±2,03	0,0001
Hematocrito (%)	36,4±6,04	37,8±5,8	0,029
VCM (fL)	87,7±8,9	90,1±7,3	0,005
HCM (pg)	27,2±3,3	29,09±2,8	0,0001
CHCM (g/dL)	31,07±2,6	32,4±2,6	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,4±1,07	1,3±1,08	0,462
Filtrado glomerular (mL/min)	53,5±24,9	59,5±29,2	0,034
Na (mg/dL)	138,7±11,5	138,2±5,3	0,557
K (mg/dL)	4,7±0,7	4,6±0,6	0,248

Tabla 68. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico según según punto de corte del ADE diagnóstico en 15%.

Grupo farmacológico	ADE ≥15% (N=185) N (%)	ADE <15 (N=223) N (%)	p
Diuréticos de asa	172 (93)	193 (86,5)	0,035
IECAS	92 (49,7)	103 (46,2)	0,476
Antiagregantes	59 (31,9)	108 (48,4)	0,204
ADOS	64 (34,6)	74 (33,2)	0,764
Betabloqueantes	65 (35,1)	102 (45,7)	0,030
Anticoagulantes	87 (47)	66 (29,6)	0,0001
Insulina	45 (24,3)	63 (28,3)	0,371
Nitratos	46 (24,9)	51 (22,9)	0,642
Hierro oral	49 (26,5)	50 (22,4)	0,340
Estatinas	48 (25,9)	82 (36,8)	0,019
ARA II	55 (29,7)	86 (38,6)	0,062
Digoxina	37 (20)	26 (11,7)	0,020
Antagonistas calcio dihidropiridínicos	22(11,9)	43 (19,3)	0,338
Antialdosterónicos	36 (19,5)	34 (15,2)	0,261
Antagonistas calcio no dihidropiridínicos	25 (13,5)	27 (12,1)	0,672
Antidepresivos	15 (8,1)	21 (9,4)	0,643
Antiarrítmicos	6 (3,2)	8 (3,6)	0,147
AINES	12 (6,5)	16 (7,2)	0,784

5.5.5. Parámetros pronósticos.

En el estudio pronóstico, los pacientes con ADE≥15% tenían una clase NYHA más avanzada y sufrieron más ingresos por insuficiencia cardiaca y más mortalidad global y cardiovascular, con fuerte asociación estadística. Se calculó el riesgo de eventos mediante Odds Ratio (OR) para insuficiencia cardiaca, mortalidad y eventos cardiovasculares con resultados predictivos. (Tablas 69 y 70).

Tabla 69. Parámetros pronósticos según punto de corte del ADE diagnóstico 15%.

	ADE ≥15% (N=185) Media±SD	ADE<15 (N=223) Media±SD	p
Tiempo de seguimiento (meses)	32,01±28	40,8±31,7	0,003
Número de ingresos por IC	1,7±1,7	1,2±1,3	0,0001
	N (%)	N (%)	
>1 ingreso por IC	68 (43)	58 (36,9)	0,270
Clase NYHA avanzada (III y IV)	66 (35,7)	54 (24,2)	0,011

Tabla 70. Eventos MACE y mortalidad según punto de corte del ADE diagnóstico 15%. Cálculo de Odds Ratio.

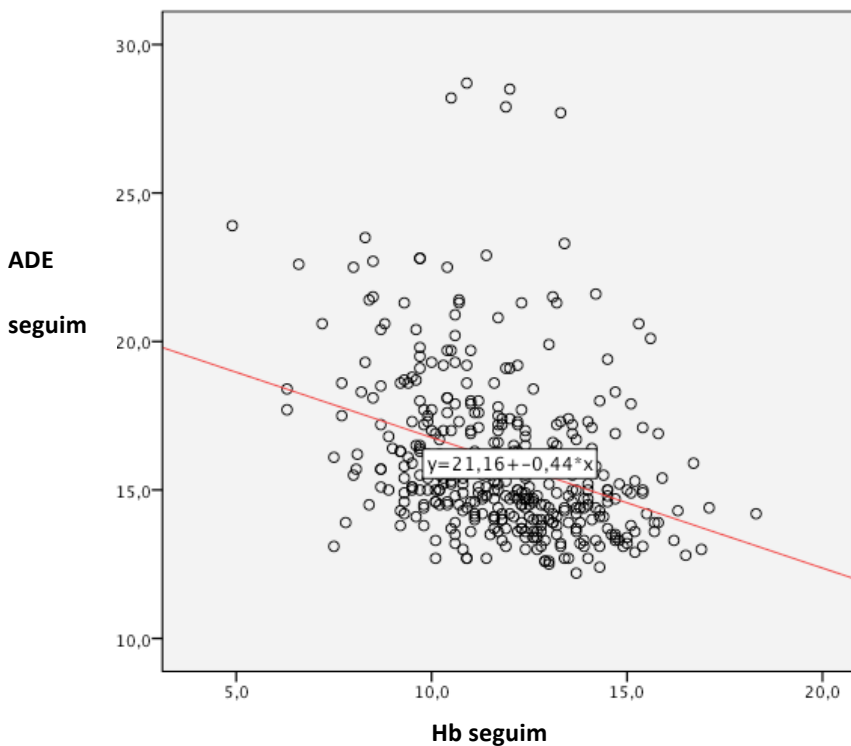
	ADE ≥15% (N=185) N (%)	ADE<15 (N=223) N (%)	p	OR	IC 95% Límites
Accidente cerebrovascular	12 (6,5)	15 (6,7)	0,923	0,962	0,439-2,110
Infarto agudo de miocardio	11 (5,9)	22 (9,9)	0,148	0,578	0,272-1,225
Ingreso por insuficiencia cardiaca	158 (85,4)	156 (70)	0,0001	2,513	1,527-4,138
Mortalidad por cualquier causa	112 (60,5)	86 (38,6)	0,0001	2,444	1,639-3,644
Mortalidad cardiovascular	95 (51,4)	57 (25,6)	0,0001	3,074	2,021-4,663
Eventos cardiovasculares	109 (58,9)	76 (34,1)	0,0001	2,774	1,854-4,151

Con un valor de OR de 2,7 para eventos cardiovasculares y de 3 para mortalidad cardiovascular, por cada punto de incremento del ADE por encima del 15%, existe 2,7 veces más riesgo de sufrir un evento cardiovascular y 3 veces más riesgo de padecer una muerte cardiaca.

5.6. CORRELACIÓN ENTRE ADE Y PRESENCIA DE ANEMIA.

Se realizó análisis de correlación de Pearson entre el ancho de distribución eritrocitaria y la hemoglobina en seguimiento dentro del estudio de independencia de ambas variables. Se obtuvo como resultado una baja relación lineal entre ambas variables de forma estadísticamente significativa. $r = -0,3$ $p < 0,001$. (Figura 24).

Figura 24. Correlación de Pearson entre hemoglobina y ancho de distribución eritrocitaria en seguimiento. Representación en nube de puntos.



$r = -0,3$ $p < 0,001$. ADE: ancho de distribución eritrocitaria en seguimiento. Hb: hemoglobina en seguimiento.

5.7. ANALISIS MULTIVARIANTE.

Se realizaron mediante modelos de regresión logística binaria, que incluyeran la evaluación del ancho de distribución eritrocitaria ($ADE \geq 15\%$), los estudios de predictores pronósticos para eventos cardiovasculares, mortalidad total, mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa e ingreso por insuficiencia cardiaca.

En los modelos multivariantes se incluyeron las variables que resultaron estadísticamente significativas para cada uno de los análisis bivariante y aquellas con relevancia clínica para el pronóstico de la insuficiencia cardiaca. Se establecieron inicialmente análisis según características demográficas y clínicas, ecocardiográficas, analíticas, terapéuticas y pronósticas; y posteriormente análisis globales con las variables resultado previas. En el análisis multivariante de las variables farmacológicas, debido probablemente a las bajas frecuencias de algunos fármacos, y a algunas comorbilidades muy frecuentes en la muestra como la hipertensión o la fibrilación auricular, los resultados fueron dispares y potencialmente confundentes, de forma que ante la escasa validez clínica de los datos, se decidió la exclusión de dichas variables de los modelos globales finales.

5.7.1. Modelo multivariate para eventos cardiovasculares

Se incluyeron en el modelo según análisis bivariante previo (ver análisis comparativo según eventos cardiovasculares):

- $ADE \geq 15\%$.
- Características demográficas y clínicas: edad, sexo, alteración metabolismo glucosa, insuficiencia renal, enfermedad hepática, EPOC, anemia y fibrilación auricular.
- Parámetros ecocardiográficos: tamaño medio de la AI y grado de alteración diastólica.
- Variables analíticas: hemoglobina, hematocrito, HCM, CHCM, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico y hierro.
- Parámetros pronósticos: clase funcional avanzada III/IV de la NYHA.

Fueron excluidas durante la realización del modelo: sexo, EPOC, enfermedad hepática, fibrilación auricular, insuficiencia renal, anemia, tamaño auricular, alteración diastólica,

todas las variables referentes a la serie roja, creatinina, filtrado glomerular y ácido úrico. (Tabla 71).

Tabla 71. Modelo multivariante para eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca).

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>Error Estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC95%</i>
ADE≥15%	0,818	0,337	5,895	1	0,015	2,267	1,171-4,388
Edad	0,043	0,017	6,209	1	0,013	1,044	1,009-1,080
Diabetes/Prediabetes	1,189	0,380	9,769	1	0,002	3,282	1,558-6,916
Hierro sérico	-0,015	0,006	5,211	1	0,022	0,986	0,973-0,998
Clase NYHA III/IV	1,177	0,360	10,677	1	0,001	3,244	1,601-6,571

Resultaron predictores independientes de mal pronóstico el ADE≥15%, edad, alteración de la glucosa (diabetes/prediabetes) y clase funcional avanzada. Los niveles aumentados de hierro sérico resultaron un factor protector aunque con menor potencia estadística.

Cabe destacar la independencia de los factores pronósticos encontrados, incluido el ADE≥15%, a variables determinantes como el sexo, la presencia de anemia o las cifras de hemoglobina y resto de parámetros analíticos de la serie hemática.

El ADE ≥15% obtuvo una razón de riesgo u Odds ratio de 2,26 IC 95% (1,17-4,38) p 0,015, mostrando 2,2 veces más de riesgo de padecer un evento cardiovascular en los pacientes con ADE por encima de 15.

5.7.2. Modelo multivariante para mortalidad cardiovascular.

Se realizó un análisis bivariante previo según mortalidad cardiovascular. (Tabla 72).

Tabla 72. Resumen de variables con resultado significativo en el análisis bivariante según mortalidad cardiovascular.

	MORTALIDAD CV SI (N=152) N (%)	MORTALIDA CV NO (N=256) N (%)	p
Diabetes/prediabetes	105 (69,1)	145 (56,6)	0,013
Insuficiencia renal	76 (50)	89 (34,8)	0,002
Fibrilación auricular	95 (62,5)	102 (39,8)	0,0001
Anemia	106 (69,7)	119 (46,5)	0,0001
NYHA III/IV	63 (41,4)	57 (22,3)	0,0001
Alteración diastólica avanzada	86 (56,6)	90 (35,2)	0,0001
	Media±SD	Media±SD	p
Hematíes (x10¹²/L)	4,1±0,8	4,3±0,6	0,023
Hemoglobina (g/dL)	11,5±2,2	12,4±2,1	0,0001
Hematocrito (%)	37,1±6,8	39,3±6,05	0,001
VCM (fL)	89,1±8,5	90,8±7,07	0,039
HCM (pg)	27,6±3,2	28,6±2,8	0,002
CHCM (g/dL)	30,9±1,4	31,5±1,5	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,3±0,7	1,12±0,6	0,001
Filtrado glomerular (mL/min)	55,4±25	65,1±24	0,0001
Ácido úrico (mg/dL)	7,4±2,5	6,5±2,2	0,001
Hierro sérico microgramos/dL)	45,5±33	56,3±31	0,009
Tamaño AI (mm)	43,2±6,8	40,5±6,8	0,0001

Se incluyeron en el modelo multivariante:

- ADE≥15%.
- Características demográficas y clínicas: edad, sexo, alteración metabolismo glucosa, insuficiencia renal, fibrilación auricular y anemia.
- Parámetros ecocardiográficos: tamaño medio de la AI y grado de alteración diastólica.
- Variables analíticas: hematíes, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico y hierro.

- Parámetros pronósticos: clase funcional avanzada III/IV de la NYHA.

Fueron excluidas durante el modelo de regresión logística binaria: sexo, insuficiencia renal, fibrilación auricular, anemia, tamaño auricular, alteración diastólica, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico y hierro. (Tabla 73).

Tabla 73. Modelo multivariante para mortalidad cardiovascular.

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>Error Estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC95%</i>
ADE\geq15%	0,969	0,269	12,947	1	0,000	2,634	1,554-4,465
Edad	0,054	0,014	14,546	1	0,000	1,055	1,026-1,085
Diabetes/Prediabetes	0,850	0,295	8,309	1	0,004	2,339	1,313-4,169
Clase NYHA III/IV	0,983	0,285	11,921	1	0,001	2,673	1,530-4,671

Para la mortalidad cardiovascular, el ADE mostró igualmente un valor pronostico independiente con OR significativa de 2,6. También demostraron su valía pronostica, de forma muy similar a modelos previos, edad, alteración glucosa y clase funcional NYHA III/IV.

5.7.3. Modelo multivariante para mortalidad global.

Se realizó un análisis bivalente previo según mortalidad global o por cualquier causa. (Tabla 74).

Tabla 74. Resumen de variables con resultado significativo en el análisis bivalente según mortalidad global.

	MORTALIDAD GLOBAL (N=198) N (%)	SUPERVIVENCIA (N=210) N (%)	P
Diabetes/prediabetes	133 (67,2)	117 (55,7)	0,018
Dislipemia	56 (28,3)	79 (37,6)	0,045
Cáncer	46 (23,2)	31 (14,8)	0,029
Enfermedad hepática	23 (11,6)	6 (2,9)	0,001
Insuficiencia renal	90 (45,5)	75 (35,7)	0,045
Fibrilación auricular	112 (56,6)	85 (40,5)	0,002
Anemia	127 (64,1)	98 (46,7)	0,0001
NYHA III/IV	76 (38,4)	44 (21)	0,0001
Alteración diastólica avanzada	107 (54)	69 (32,9)	0,0001
	Media±SD	Media±SD	P
Hemoglobina (g/dL)	11,7±2,2	12,3±2,1	0,007
CHCM (g/dL)	31,02±1,5	31,6±1,1	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,3±0,7	1,13±0,6	0,016
Filtrado glomerular (mL/min)	57,1±24	65,5±25	0,001
Ácido úrico (mg/dL)	7,4±2,4	6,4±0,7	0,0001
Hierro sérico microgramos/dL)	45,5±31	58,5±32	0,001
Tamaño AI (mm)	42,4±6,8	40,7±7	0,017
FC media al ingreso (lpm)	85,8±18	81,6±17	0,017

Se incluyeron en el modelo multivariante:

- ADE≥15%.
- Características demográficas y clínicas: edad, sexo, alteración metabolismo glucosa, dislipemia, cáncer, enfermedad hepática, insuficiencia renal, fibrilación auricular, anemia y frecuencia cardiaca media al diagnóstico.
- Parámetros ecocardiográficos: tamaño medio de la AI y grado de alteración diastólica.

- Variables analíticas: hemoglobina, CHCM, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico y hierro.

- Parámetros pronósticos: clase funcional avanzada III/IV de la NYHA.

Fueron excluidas durante la realización de los cálculos estadísticos: sexo, dislipemia, cáncer, enfermedad hepática, insuficiencia renal, fibrilación auricular, anemia, frecuencia media al ingreso, tamaño auricular, alteración diastólica, hemoglobina, CHCM, creatinina, filtrado glomerular y hierro. **(Tabla 75).**

Tabla 75. Modelo multivariante para mortalidad global o por cualquier causa.

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>Error Estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC95%</i>
ADE≥15%	0,849	0,314	7,312	1	0,007	2,337	1,263-4,325
Edad	0,044	0,016	7,445	1	0,006	1,045	1,013-1,079
Diabetes/Prediabetes	0,793	0,353	5,054	1	0,025	2,211	1,107-4,416
Clase NYHA III/IV	0,767	0,352	4,747	1	0,029	2,153	1,080-4,291
Ácido úrico	0,184	0,074	6,138	1	0,013	1,202	1,039-1,391

Además del el ADE≥15% con OR de 2,3, se mostraron como predictores independientes de mal pronóstico la edad, la alteración de la glucosa (diabetes/prediabetes), la clase funcional avanzada y el ácido úrico.

5.7.4. Modelo multivariante para hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Igualmente a apartados anteriores, se procedió inicialmente a un análisis bivalente según hospitalización o ingreso por IC, previo a la realización del modelo de regresión multivariante (Tabla 76).

Tabla 76. Resumen de variables con resultado significativo en el análisis bivalente según hospitalización por insuficiencia cardíaca.

	INGRESO IC SI (N=314) N (%)	INGRESO IC NO (N=94) N (%)	p
Diabetes/prediabetes	208 (66,2)	42 (44,7)	0,0001
Obesidad	228 (72,6)	49 (52,1)	0,0001
Tabaquismo	127 (40,4)	23 (24,5)	0,005
Enolismo	49 (15,6)	5 (5,3)	0,010
Insuficiencia renal	139 (44,3)	26 (27,7)	0,004
EPOC	97 (30,9)	16 (17)	0,008
Cardiopatía isquémica	83 (26,4)	15 (16)	0,034
Fibrilación auricular	166 (52,9)	31 (33)	0,001
Anemia	191 (60,8)	34 (36,2)	0,0001
NYHA III/IV	115 (36,6)	5 (5,3)	0,0001
Alteración diastólica avanzada	147 (46,8)	29 (30,9)	0,006
	Media±SD	Media±SD	p
Hematíes (x10 ¹² /L)	4,2±0,7	4,4±0,5	0,002
Hemoglobina (g/dL)	11,8±2,2	12,8±1,8	0,0001
Hematocrito (%)	37,9±6,7	40,4±4,8	0,001
CHCM (g/dL)	31,2±1,5	31,6±1,3	0,011
Creatinina (mg/dL)	1,2±0,7	1,05±0,5	0,009
Filtrado glomerular (mL/min)	59,3±25	68,8±24	0,001
Ácido úrico (mg/dL)	7,2±2,4	5,8±1,7	0,0001
Hierro sérico microgramos/dL)	48,5±33	63,8±26	0,001
Tamaño AI (mm)	42,01±7	40,1±6,6	0,020
FC media al ingreso (lpm)	85,5±18	77,2±14	0,0001

Se incluyeron en el modelo multivariante:

- ADE \geq 15%.
- Características demográficas y clínicas: edad, sexo, alteración metabolismo glucosa, obesidad, tabaquismo, enolismo, insuficiencia renal, EPOC, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, anemia y frecuencia cardiaca media al diagnóstico.
- Parámetros ecocardiográficos: tamaño medio de la AI y grado de alteración diastólica.
- Variables analíticas: hematíes, hemoglobina, hematocrito, CHCM, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico y hierro.
- Parámetros pronósticos: clase funcional avanzada III/IV de la NYHA.

Fueron excluidas durante el modelo de regresión logística binaria: edad, sexo, obesidad, tabaquismo, insuficiencia renal, EPOC, anemia, frecuencia cardiaca en el diagnóstico, tamaño auricular, alteración diastólica, hematíes, hemoglobina, hematocrito, CHCM, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico y hierro. **(Tabla 77).**

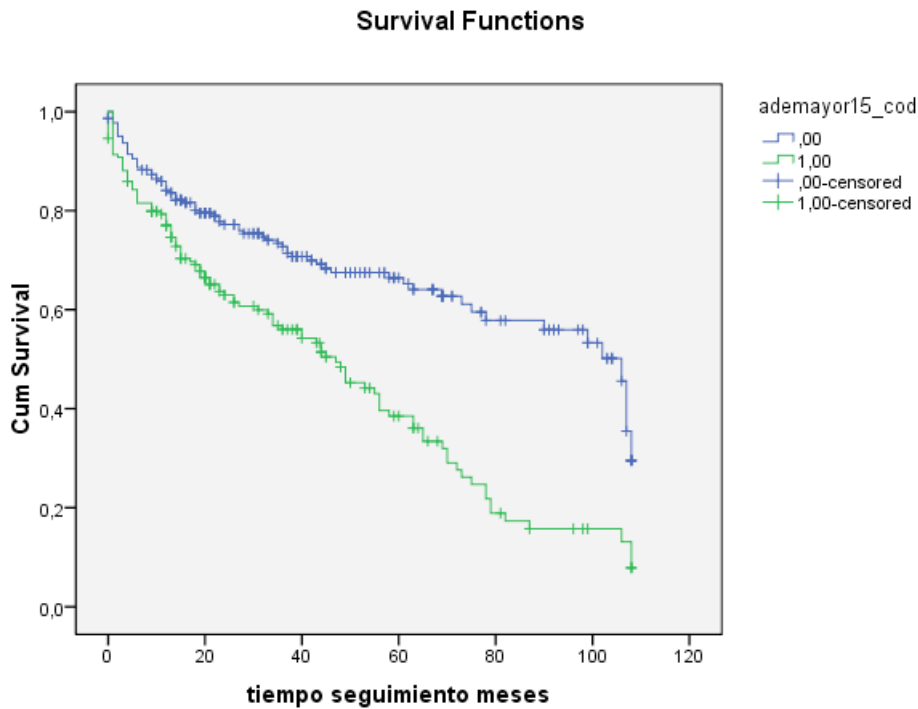
Tabla 77. Modelo multivariante para hospitalización por insuficiencia cardiaca.

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>Error Estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC95%</i>
ADE\geq15%	1,309	0,402	10,595	1	0,001	3,701	1,683-8,139
Diabetes/prediabetes	1,328	0,381	12,185	1	0,000	3,775	1,791-7,960
Enolismo	1,541	0,748	4,250	1	0,039	4,670	1,079-20,213
Cardiopatía Isquémica	0,958	0,459	4,361	1	0,037	2,606	1,061-6,403
Fibrilación auricular	1,073	0,385	7,788	1	0,005	2,925	1,376-6,217
Clase NYHA III/IV	2,056	0,653	9,903	1	0,002	7,815	2,172-28,121

Como predictores independientes de ingreso por insuficiencia cardiaca, se obtuvieron el ADE \geq 15%, diabetes/prediabetes, enolismo, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y clase funcional avanzada. Todos mostraron importantes razones de riesgo, pero destaca la OR de 7,8 obtenida para los ingresos por IC por la clase funcional NYHA avanzada, un paciente con NYHA III o IV presenta un riesgo de hospitalización por IC 7,8 veces mayor.

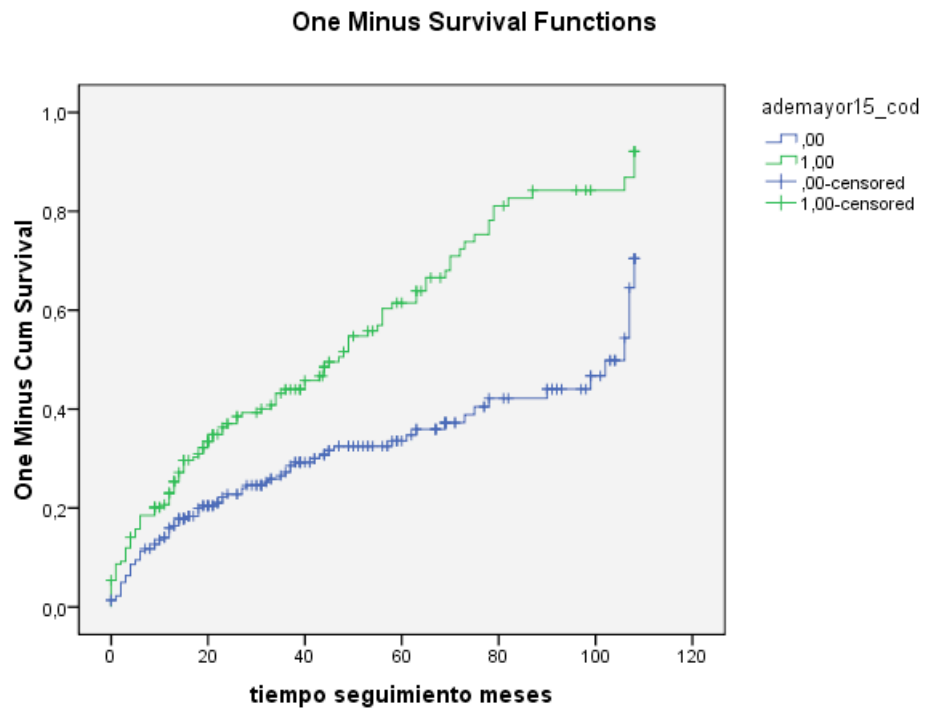
5.8. ANÁLISIS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN MEIER.

Figura 25. Curva de Kaplan Meier de supervivencia acumulada según eventos cardiovasculares.



Curva de Kaplan Meier de supervivencia para eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca). En azul se muestran los pacientes con ADE<15%, en verde los paciente con ADE>15%, las curvas se separan desde el principio del seguimiento y la caída de supervivencia o tiempo libre de eventos es más acusada y lineal en el grupo de mayor valor de ADE.

Figura 26. Curva de Kaplan Meier de mortalidad acumulada según eventos

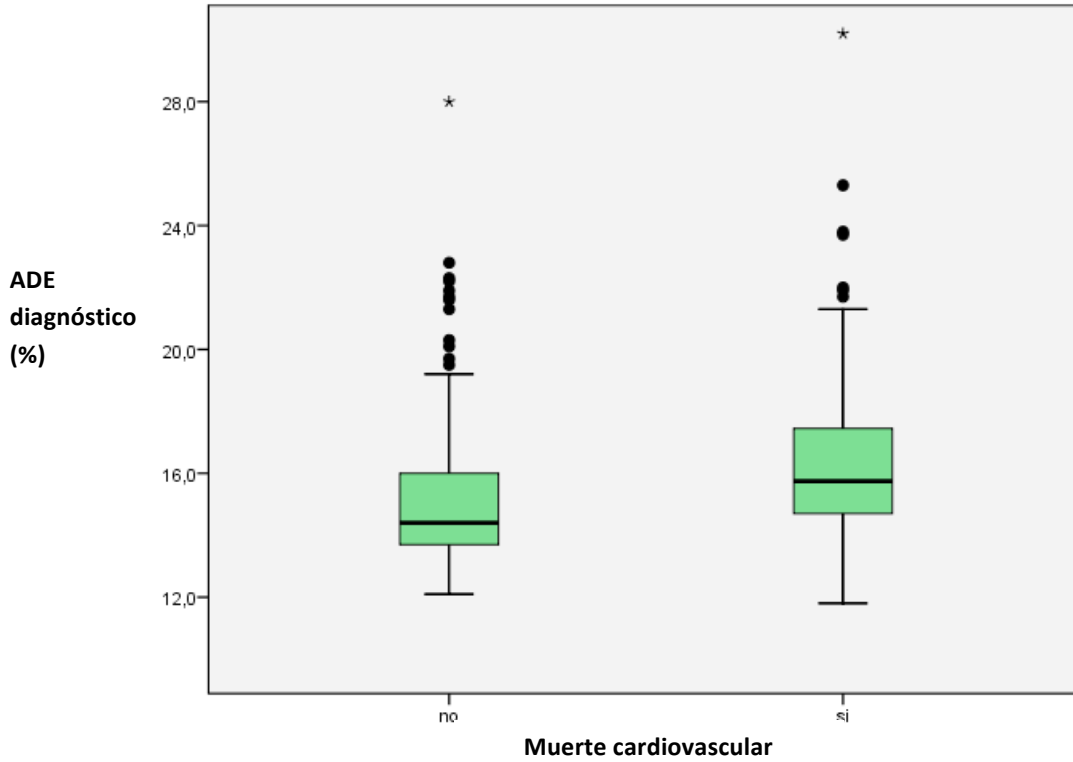


cardiovasculares.

Curva de Kaplan Meier (1-supervivencia) para eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca). En azul se muestran los pacientes con ADE<15%, en verde los paciente con ADE>15%, Para un seguimiento de 50 meses (4 años), la tasa de eventos cardiovasculares resultaría el doble para pacientes con ADE>15% (0,4 frente 0,2 aproximadamente).

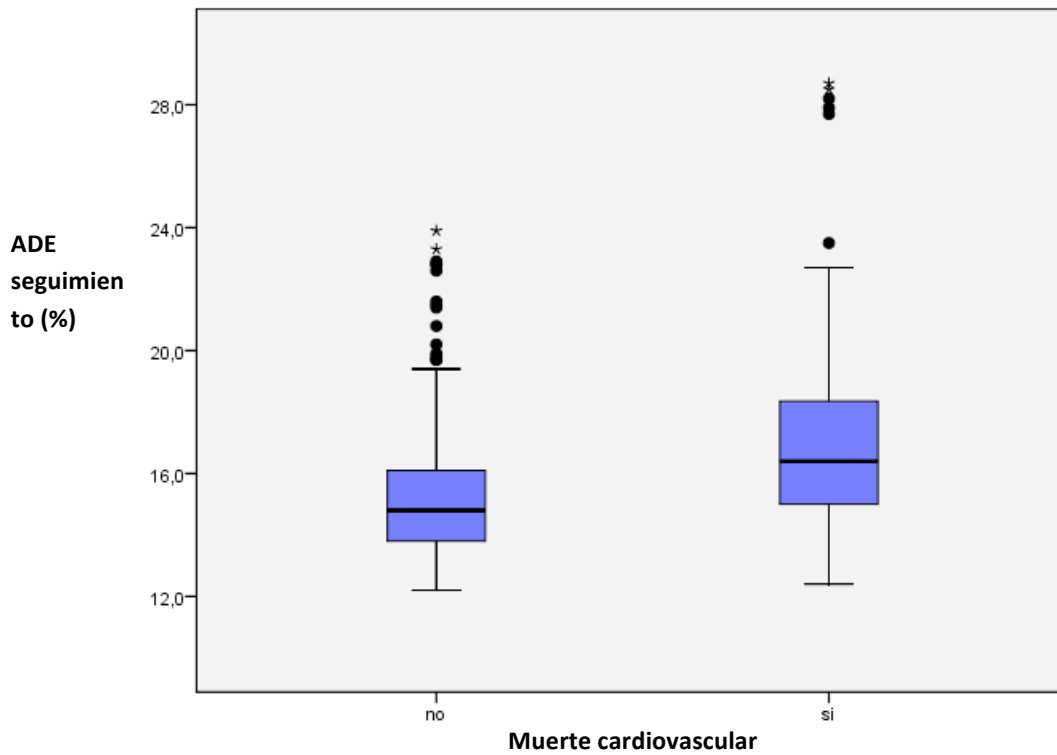
5.1. ANÁLISIS DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN EN DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO. GRÁFICOS DE CAJAS.

Figura 27. Distribución de valores del ADE diagnóstico según mortalidad cardiovascular. Diagrama de cajas.



Se observa el predominio de valores altos del ADE en diagnóstico para pacientes con mortalidad cardiovascular, en ellos la mediana se sitúa por encima del valor 15%, y el 50% de la distribución entre el 14 y 17% aproximadamente.

Figura 28. Distribución de valores del ADE en seguimiento según mortalidad cardiovascular. Diagrama de cajas.



Igualmente los valores del ADE en seguimiento son claramente más altos en pacientes con mortalidad cardiovascular, separándose aún más las medianas de ambas poblaciones, que el caso de la mortalidad se sitúa por encima del 16%.

6. DISCUSIÓN.

6.1. DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA MUESTRA.

6.1.1. Características demográficas y clínicas.

Nuestra muestra se compone de un total de 408 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada, tanto de forma ambulatoria como hospitalaria por cardiólogos e internistas del Servicio de Medicina Interna de un Hospital Comarcal.

La edad media encontrada fue de 74,4 años, rango de 32 a 95 años, con un 80% de los pacientes >65 años, y un 30% por encima de 80 años, lo que puede considerarse una muestra de edad avanzada. Hubo un predominio ligero de mujeres, 54% de la serie.

Estos datos se corresponden en la literatura con el perfil de la mayoría de cohortes de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada, y difiere notablemente de las series con ICFED que corresponden en general a pacientes más jóvenes y con predominio de varones^{(31) (230) (283) (320) (321)}.

En relación a la distribución de los factores de riesgo cardiovascular, hubo un claro predominio de la hipertensión arterial, 81% de los pacientes, con cifras de diabetes cercanas al 50% de la muestra y una prevalencia alta de obesidad (68%) e insuficiencia renal (40%).

Las prevalencia de hipertensión arterial en la IC oscila entre el 30 y el 70% según los estudios^{(31) (321) (322)}. El mayor porcentaje de hipertensos encontrado en nuestra serie, así como la presencia frecuente de obesidad e insuficiencia renal, se encuentra relacionado con la edad avanzada, y la selección una vez más de la población de ICFEP, cuya etiología más importante es la hipertensión y cuyo perfil clínico característico incluye dichas patologías.

Dentro de las comorbilidades clínicas, destacó de forma importante la anemia, hasta en el 55% de la muestra.

La presencia de anemia en la insuficiencia cardiaca sabemos que es frecuente, hasta un tercio de los casos, y su prevalencia varía también dependiendo de las publicaciones. En series con pacientes de más edad y predominio de mujeres, como la nuestra, se han descrito cifras de hasta el 52%^{(73) (265)}. Los grandes metanálisis que incluyen pacientes con mayor franja etaria y diferentes perfiles clínicos sitúan la prevalencia en un 35%⁽⁷²⁾.

En la valoración cardiológica se encontró una frecuencia cardíaca media elevada en el momento del diagnóstico, 83 lpm y una alta proporción de pacientes con fibrilación auricular, 48%. El antecedente de cardiopatía isquémica solo estaba presente en el 24% de los pacientes.

La cardiopatía isquémica, tan prevalente en ICFED, hasta en el 60%-70% de los casos, en la ICPEP no resulta un factor etiológico o predisponente tan importante, en el reciente metanálisis MAGICC⁽³¹⁾ con cerca de 40.000 pacientes se describió antecedente de infarto agudo de miocardio para ICFED en un 51% y para ICPEP en un 27%.

La fibrilación auricular descrita en las series de ICPEP es aproximadamente del 30%^{(31) (320)}, en series de pacientes con IC y anemia, y más si éstas recogen patología aguda u hospitalaria y disfunción sistólica, la fibrilación puede aparecer en el 40-50% de los casos^{(283) (322)}.

6.1.2. Parámetros ecocardiográficos. Fracción de eyección.

Los criterios de inclusión de nuestro trabajo, siguiendo las prescripciones diagnósticas de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada, incluían una FEVI normal o ligeramente deprimida y un ventrículo izquierdo no dilatado^{(23) (23)}.

Se consideró un VI no dilatado aquel con diámetro telediastólico < 60 mm, estimado según parámetros oficiales de las sociedades internacionales de ecocardiografía junto con datos de la revisión bibliográfica, y salvando las consideraciones específicas de estos valores según sexo y superficie corporal, por no disponer de éstos datos de forma sistemática en las historias clínicas de los pacientes⁽³¹⁹⁾.

El punto de corte a partir del cual la fracción de eyección es considerada preservada o ligeramente deprimida, no está descrito con exactitud, la mayoría de estudios y publicaciones la sitúan entre el 40-50%^{(23) (247)- (255) (312) (322)}, dejando una amplia zona gris intermedia del 35-50% que sería objeto de consideraciones individuales y específicas según cada paciente.

En nuestro estudio, quisimos incorporar la mayor información posible que la FEVI pudiera ofrecernos en pacientes con ICPEP, y así consideramos el límite para FEVI preservada en una FE \geq 45%, similar a otras publicaciones previas comparables^{(243) (247) (253) (254) (323)- (324)}. Además

estratificamos la FE por intervalos para poder observar si existían diferencias específicas por subgrupos.

El resultado fue que de una muestra de 408 sujetos solo 2 pacientes presentaron una FEVI entre 45-50%, con un amplísimo porcentaje de pacientes con FEVI >50% (99,5) y una gran mayoría con FEVI >60% (76,7). Estos resultados no permiten obtener resultados específicos ni diferenciales por grupos, pero creemos que si confieren a la serie una homogeneidad importante a la hora de establecer conclusiones y comparaciones posteriores.

La FEVI media fue del 67%, algo elevada pero compatible igualmente, con lo observado en series de ICFEP. Tribouilloy et al⁽²⁵⁰⁾ y Hernández et al⁽³²⁵⁾ describieron respectivamente una FEVI media de 62 y 61%.

El diámetro telediastólico de VI medio resultó de 48 mm, y el tamaño auricular medio de 41,5 mm, este último algo elevado como reflejo de la alteración diastólica y la fibrilación auricular tan frecuentes en nuestros pacientes. No obstante ambos valores son también superponibles a registros de similares características observados en la literatura^{(249) (252) (255)}. El tamaño medio del tabique interventricular fue de 13 mm (7-22), determinando una hipertrofia ligera, propia de la alta proporción de hipertensión y cardiopatía hipertensiva en la muestra. Datos del ensayo PEP-HF en 850 pacientes con ICFEP, FEVI>40%, para el estudio de Perindopril frente a placebo revelaron unas dimensiones medias similares aunque con menos variabilidad, TIV medio 13 mm (12-15)⁽²⁴⁹⁾.

Respecto a la valoración de la función diastólica, la alteración fue mayoritaria, principalmente a expensas de alteración de la relajación (56,6%) y un patrón de llenado monofásico (38,5%). Hay que señalar que el patrón monofásico, con ausencia de onda A (contracción auricular) en el flujo de llenado transmitral, propio de la fibrilación auricular no es una categoría académica de alteración diastólica como tal, pero ante la limitación de nuestro diseño retrospectivo, nos acogimos a lo recogido en las historias clínicas con este epígrafe, con el objeto de no perder información tan relevante en la ICFEP, patología que nos ocupa.

En la revisión bibliográfica de la ICFEP, la alteración diastólica se encuentra presente en la mayoría de los estudios, si bien los criterios de valoración de la misma con frecuencia no están presentes o varían notablemente de unos registros a otros, lo que dificulta su

comparación. En el estudio ALDO-DHF, con un total 422 pacientes afectos de ICFEP, FEVI $\geq 50\%$, aleatorizados a recibir placebo o aldosterona, se recoge la alteración de la función diastólica de forma cualitativa similar a nuestra serie, hallándose en este caso hasta un 77% de alteración grado I o alteración de la relajación. ⁽²⁵⁵⁾

6.1.3. Parámetros analíticos generales.

En nuestro trabajo se recogieron datos de dos análisis de laboratorio de cada paciente en dos momentos de tiempo diferentes, en el momento diagnóstico y en evolución, considerándose en evolución, el último registro de laboratorio disponible para cada sujeto. Esto condiciona la comparación entre registros, ya que el tiempo entre ambos análisis no fue estándar y el número de estudios con parámetros de evolución fue limitado.

No obstante, las cifras basales tanto de la serie roja, destacando una Hb media de 12,1 g/dL, como de estimación de función renal, filtrado glomerular medio de 61,5 mL/min, perfil iónico o lipídico son similares a series previas ^{(321) (322) (326) (327)}.

En el análisis evolutivo destacó el descenso significativo de la mayoría de parámetros hematológicos, así como el aumento de creatinina sérica y disminución de la tasa de filtrado glomerular (ambos $p < 0,0001$), propios por otra parte de una serie de IC crónica con alto porcentaje de pacientes anémicos y de edad avanzada. En este sentido los trabajos de Aung et al ⁽³²⁸⁾ y Uemura et al ⁽³²¹⁾ en la valoración de la anemia y el ancho de distribución eritrocitaria en IC, recogen también cifras evolutivas con similares tendencias, aunque algo limitadas en las comparaciones por la estratificación según el valor del ADE y su incremento o descenso en el tiempo, y por el diferente curso de la enfermedad cardiaca, Aung recogió una serie de pacientes con IC ambulatoria y Uemura una serie de pacientes diagnosticados de IC de forma aguda tras ingreso hospitalario.

En la valoración del metabolismo del hierro, tan ligado a la anemia y también a la modificación de los valores del ADE, en nuestra muestra, aunque limitados por la falta de datos acerca de la ferritina y la saturación de la transferrina, encontramos un porcentaje no despreciable de pacientes con hierro bajo (< 60 microgramos/dL), un 44,3% del total. Series previas como la de Jankowska et al ⁽²⁷⁸⁾, con pacientes más jóvenes e ICFED han descrito cifras de hasta el 57% de déficit de hierro en pacientes con anemia y el 32% en pacientes sin anemia. Dicho parámetro, está igualmente relacionado con el alto porcentaje de anemia de

nuestros pacientes pero como veremos más adelante, podría también relacionarse con el pronóstico de la IC en pacientes sin anemia, así como con los mecanismos de alteración del ADE y las posibles intervenciones terapéuticas futuras.

Por último señalar, que en general, las variaciones en los parámetros analíticos fueron muy pequeñas, la mayoría inferiores a un punto, como es el caso del volumen corpuscular medio (VCM), predictor de anemias microcíticas, en este caso además sin criterios patológicos estrictos (>80 fL), que al inicio del estudio mostró un valor medio de 90,2 y al final un valor medio de 89,1, pero con significación estadística ($p < 0,001$). Estas variaciones son similares a las descritas en los estudios revisados y sin bien inicialmente podríamos pensar que la relevancia clínica es pequeña a la luz de los resultados pronósticos veremos que parecen entrañar más importancia.

6.1.4. Parámetros analíticos. Ancho de distribución eritrocitaria.

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE), como ya hemos reseñado al final de la introducción no es más que una medida de la variabilidad del tamaño del hematíe. Su relación con la anemia es evidente, pero su alteración también parece precederla en el tiempo y reflejar otra serie de alteraciones inflamatorias y déficits nutricionales que aportan un beneficio extra a su determinación^{(281) - (283)}.

A mayor valor del ADE, punto de corte de normalidad habitual del 14,5-15%, mayor variabilidad del tamaño eritrocitario y, tanto menos producción como más destrucción de la serie hemática.

Cifras elevadas del ADE se han definido en la IC, y en una amplia relación de enfermedades ateroinflamatorias, trombóticas e infecciosas^{(285) - (300)}, como marcador independiente de mal pronóstico.

Específicamente en la insuficiencia cardiaca, se ha estudiado su implicación en la patología aguda y crónica, y en series que incluyen pacientes con ICFED e ICPEP^{(284) - (288), (291), (308) - (312)}, pero no existen evidencias en series exclusivamente de ICPEP como la nuestra, y son escasos los registros de seguimiento prolongado con varias determinaciones del ADE en evolución.

En nuestro trabajo el ADE pasó de una cifra media de 15,5 en el momento diagnóstico de la IC, a una de 15,9 en el seguimiento, $p < 0,0001$. Un 47,3% de los pacientes tuvieron un ADE $>15\%$ en el diagnóstico y un 54,4% lo tuvieron durante el seguimiento.

Numerosos estudios de la literatura presentan cifras muy parecidas de los valores medios del ADE en pacientes con IC ^{(288) (289) (309) - (311) (321) (329) (327) (328) (330) (331)}.

Citaremos de nuevo por su similitud con nuestra muestra, el trabajo de Aung et al ⁽³²⁸⁾, que recoge una serie de 274 pacientes con IC crónica, prevalencia de anemia del 48% y seguimiento medio 12 meses (6-22), eso sí, la FEVI media era del 28% (recordemos que nuestra FEVI media superaba el 60%). Se realizaron igualmente dos determinaciones analíticas básicas con parámetros hematológicos, ADE y función renal. Aung encontró como en nuestra casuística, que la Hb media decrecía y el filtrado glomerular medio aumentaba con el tiempo mostrando cifras superponibles, y que además el ADE medio era de 15,5 en la determinación basal y de 15,4 en seguimiento, pero con un porcentaje de cambio del ADE a mayor valor en un 25% de los pacientes, de forma estadísticamente significativa. La relación del ADE con la mortalidad fue independiente a la presencia de anemia y además se potenció en pacientes con déficit de hierro.

Núñez et al ⁽³²²⁾ reclutaron 1.702 pacientes con primodiagnóstico de IC, como en nuestro caso, pero todos con debut como IC aguda descompensada, seguida tras el alta hospitalaria una media de 1,5 años. La media de edad también fue elevada 72,8 años, con un 50,4% de mujeres, más de la mitad de los sujetos padecían ICPEP (FEVI $>50\%$), 77% de ellos eran hipertensos y un 45% presentaba anemia. El *end point* primario fue la relación entre el ADE y la mortalidad por cualquier causa. El valor medio del ADE fue de 15%, con determinaciones en seguimiento (aunque no en todos los pacientes) que determinaron un incremento del ADE en aquellos sujetos con peor pronóstico, el ADE resultó igualmente un potente predictor de mortalidad global.

Los datos contrastados de los niveles del ADE en nuestra población con un aumento significativo en el tiempo de seguimiento, nos predisponen a augurar una relación, al igual que ocurre en la mayoría de registros, significativa entre el ADE y el pronóstico de la IC en nuestro medio, hecho que podremos comprobar en la discusión de los siguientes apartados.

6.1.5. Tratamiento farmacológico.

Como sabemos el tratamiento farmacológico en la ICDEF dispone de pocos datos científicos concluyentes, y se basa principalmente en el control de FRCV, patología concomitante como fibrilación auricular o cardiopatía isquémica, y terapia sintomática.

Esto dificulta la estandarización de tratamientos y las comparaciones dentro de las diferentes series, además en nuestro caso, la no disponibilidad de registros exclusivos en ICDEF y valoración de anemia y ADE, complica aún más las comparativas directas.

En nuestra muestra, el tratamiento más utilizado fue el sintomático, 89,5% de uso de diuréticos de asa. En general en los registros farmacológicos de tratamiento de la ICDEF el porcentaje de uso de diuréticos resulta algo inferior, entre el 40-60%^{(246) (249) (252) (255)}. Ahora bien, en la mayoría de las series de valoración de ADE y anemia, que combinan ICDEF e ICDEF, sí que encontramos cifras altas de uso de estos diuréticos muy similares o incluso superiores. Wijk et al⁽³²⁰⁾ por ejemplo registró tratamiento con diuréticos de asa en el 93% de la muestra y Nuñez et al⁽³²²⁾ en el 98,7%.

Respecto a la terapia con IECAS, ARAII o betabloqueantes, ninguna alcanzó el 50% de la muestra. Esto también difiere de la mayoría de registros previos, sobre todo en las mencionadas series de ICDEF y valoración de tratamiento farmacológico que presentan porcentajes de uso de estos fármacos del 60-80%. Para grandes metanálisis posteriores como el ya mencionado MAGGIC⁽³¹⁾ en 2011 la cifras sí resultan más superponibles, betabloqueantes 33%, IECAS/ARA II 44%.

No obstante, la explicación a este menor uso de fármacos como los IECAS/ARAII y betabloqueantes, que son pilares fundamentales en el tratamiento de la ICDEF y que también han demostrado resultados positivos, aunque sin duda no de forma tan contundente ni generalizada, en la ICDEF, podría venir dado por el tiempo.

Los estudios farmacológicos más importantes en ICDEF con betabloqueantes como el SENIORS⁽¹⁷⁸⁾, con IECAS como el PEP-HF⁽²⁴⁹⁾ o con ARA II como el CHARM⁽²⁵¹⁾ o el I-PRESERVE⁽²⁵³⁾, se publicaron entre 2003-2008, con algunos resultados positivos pero sin grandes hallazgos ni evidencias, ya ha pasado tiempo desde entonces y las guías internacionales posteriores no recomiendan su uso de forma directa, así que su empleo en la práctica diaria creemos que se ha ido en parte relegando verdaderamente a los pacientes

con patología concomitante, FRCV no controlados o presencia de síntomas. No obstante, el componente de menor cumplimiento, bajo control o menor exigencia de control de FRCV en población más añosa y de atención mayoritaria ambulatoria seguro que también juega un papel influyente.

El tratamiento antiagregante y anticoagulante con Sintrom se registró aproximadamente en un 40 y un 30% respectivamente, y un tercio de los pacientes fueron tratados de forma concomitante con estatinas, insulina y ADOs. Estas cifras sí resultan más comparables a registros previos^{(322) (324)} y acordes a la distribución de la patología diabética, dislipémica o de fibrilación auricular en nuestro trabajo.

Los tratamientos más específicos o novedosos como los NACOS, dronedarona o ivabradina resultaron minoritarios, fruto probablemente del inicio de selección de pacientes en el 2006 junto con, igualmente, las indicaciones restringidas y la falta de evidencia mayoritaria en algunos de estos tratamientos.

En el tratamiento de la anemia se usó principalmente la prescripción de hierro vía oral, para la cual no existe evidencia científica actual comparable, tratamientos más estudiados como el hierro intravenoso o fármacos eritropoyéticos fueron muy escasos.

6.1.6. Parámetros pronósticos. Clase funcional NYHA, seguimiento y eventos MACE.

Respecto de la clase funcional, de los 408 pacientes del total de la muestra, la mayoría se encontraban en clase funcional NYHA II y NYHA III. Solo se registraron 3 pacientes en clase funcional NYHA IV. Esta distribución es similar a la que se encuentra en la literatura, tanto en series de ICFEP como en series de IC, anemia y ADE^{(31) (289) (328)}. Con frecuencia los pacientes en clase funcional avanzada son menos frecuentes y menos estudiados, en parte por el deterioro importante de las fases finales de la enfermedad que condiciona el seguimiento, acceso a visitas o a nuevas intervenciones, y luego por la probable escasez de resultados beneficiosos que pueden limitar su selección. No es el caso de nuestro registro, en el cual dicha distribución está más bien limitada por el carácter retrospectivo del diseño, la recogida de datos funcionales proviene de la revisión de historias clínicas principalmente hospitalarias, aunque de consulta de Cardiología; en el seguimiento, sobre todo si el paciente ha sido alta de Cardiología, la recogida está limitada por las historias ambulatorias y

de atención primaria, que pocas veces muestran datos funcionales y evolutivos, así pacientes que en inicio pudieran ser clase funcionales II-III, pueden haber cambiado su estado a clase funcional IV en el seguimiento pero no quedar reflejado en los documentos clínicos.

El tiempo de seguimiento de nuestra serie es amplio, mediana de 2,3 años (1 mes-9 años) e igualmente muy variable en cada paciente, en parte nuevamente por el diseño retrospectivo del estudio, sin visitas ni cronograma establecido, y en parte por la progresión natural de la insuficiencia cardiaca, que como sabemos en los casos más graves puede llegar a tener una mortalidad al año hasta del 80% de los casos.

Hay en la actualidad pocos estudios acerca de IC, anemia y ADE con seguimientos tan prolongados. El grupo de Pascual-Figal ⁽²⁸⁹⁾ y Bonaque ⁽³¹⁰⁾ en nuestro país con 2 publicaciones en IC aguda e IC crónica respectivamente son los más semejantes, seguimientos medios de 2,5 años y 38 meses. El trabajo reciente de Uemura et al ⁽³²¹⁾ del 2015, en IC tras diagnóstico hospitalario, también muestra una mediana de seguimiento de 23 meses, además sumado a un seguimiento similar como ya se mencionó previamente con varias determinaciones analíticas que incluyen el valor del ancho de distribución eritrocitaria.

El evento MACE mayoritario en seguimiento fue la insuficiencia cardiaca descompensada, con ingreso hasta en el 77,2% de los pacientes. El infarto de miocardio o la presencia de ACV fue escasa, 8,1 y 6,6 % respectivamente. Del total de pacientes el 30,8% (126) tuvieron varios ingresos por IC en seguimiento (> de uno) y el tiempo medio entre ambos, primer y segundo ingreso por IC fue elevado, 20 meses.

El número de ingresos por IC en seguimiento de la muestra respecto a otros estudios es elevado, Bonaque et al ⁽³¹⁰⁾, ya reseñado, presenta cifras del 29,5% y Allen et al ⁽³⁰⁹⁾ en un estudio igualmente en IC crónica para determinación pronóstica del ADE, en un 29%. La explicación a este dato podría reparar en la selección hospitalaria de la muestra, se reclutaron pacientes con primodiagnóstico de IC tanto hospitalario como ambulatorio pero desde el Servicio de Cardiología del Hospital, lo que pudiera incurrir en un sesgo de selección de casos más graves y con mayor porcentaje de hospitalización en seguimiento. Otra posible causa concomitante sería la relacionada con el perfil de la muestra, pacientes en su mayoría por encima de los 80 años con elevada morbilidad asociada y frecuente tasa de ingresos.

El tiempo medio entre 2 ingresos por insuficiencia cardiaca encontrado, 20 meses, creemos que obedecería al patrón característico observado en el curso de esta enfermedad, según muestran los estudios, hay 2 picos de frecuencia de ingresos hospitalarios en la IC, uno cercano al diagnóstico o en primodiagnóstico (30% del total de los ingresos) y otro en fase avanzada de la enfermedad (50% del total de los ingresos) (37). **(Ver Figura 15).**

6.1.7. Parámetros pronósticos. Mortalidad.

La mortalidad en la insuficiencia cardiaca, ya curse de forma aguda o crónica, con función sistólica deprimida o conservada, y sea cual sea su etiología, sabemos que es muy elevada. De hecho no cabe la menor duda que la insuficiencia cardiaca es una enfermedad potencialmente mortal, y es este motivo último, el que nos impulsa a realizar trabajos para intentar prevenir o retrasar esa mortalidad, como el que nos ocupa.

En la ICFEP, la mortalidad, como ya hemos mencionado en varias ocasiones a lo largo del trabajo no está aún bien definida, durante años se consideró inferior a la ICFED, luego se situaron parejas y ahora parece que de nuevo y de forma más definitiva, a la luz de grandes metaanálisis vuelve a situarse en tasas inferiores a la ICFED, con importante porcentaje de mortalidad no cardiovascular y con un patrón temporal característico⁽³¹⁾⁽²⁶²⁾.

La mortalidad por cualquier causa en nuestro trabajo fue del 48,5%, con un 37% de mortalidad cardiovascular y un 11% de no cardiovascular. Dentro de la mortalidad cardiovascular un 32,4% de las muertes fueron por insuficiencia cardiaca. Según distribución temporal, la mortalidad cardiovascular resultó creciente en el tiempo y claramente superior a la no cardiovascular en todos los intervalos de seguimiento (alrededor de un 70% de la mortalidad total), pero con dos picos de frecuencia muy marcados al inicio y final de la enfermedad cardiaca. La mortalidad no cardiovascular, aunque con aumento también en estos dos extremos de tiempo, se mantuvo en frecuencias estables, en meseta, durante la mayor parte de la evolución.

El estudio de Bonaque⁽³¹⁰⁾ mostró una tasa de mortalidad global del 30,2% y el de Uem⁽³²¹⁾ura, ambos como hemos visto con similitudes importantes al nuestro, una tasa de 37,9% de mortalidad global y 23,9% de mortalidad cardiovascular. Los valores de mortalidad resultan algo más bajos que los descritos en nuestra serie, aunque con iguales tendencias.

Si valoramos registros más amplios de ICFEP o IC y anemia las cifras varían algo más, y así Henkel et al⁽³³²⁾ en una muestra de 1.063 pacientes con FEVI conservada describió una mortalidad cardiovascular del 29% y no cardiovascular del 49%, Shamagian et al⁽³²⁶⁾ en ICFEP y anemia una mortalidad por IC del 39% y no cardiovascular del 17%, y el metanálisis MAGGIC⁽³¹⁾ ya citado en varias ocasiones, con más de 40.000 pacientes, una mortalidad global en ICFEP de 23,4%.

La mayor mortalidad en nuestra muestra, igualmente a lo descrito con anterioridad, podría guardar relación, tanto con la selección de pacientes desde una unidad hospitalaria de Cardiología, como con el perfil de edad avanzada y alto porcentaje de anemia y otras comorbilidades de los pacientes.

El patrón característico de temporalidad en la distribución de la mortalidad si coincide con la literatura descrita, con aumento en las tasas de mortalidad al inicio y final de la enfermedad, reflejando en general, la mayor mortalidad de los pacientes más graves y de edad más avanzada en estos dos extremos de tiempo. El porcentaje de mortalidad no cardiovascular aún con cifras no demasiado elevadas, se mantuvo constante, reflejando una vez más y de forma consistente, la comorbilidad ligada nuestra cohorte y similares⁽³⁷⁾⁽³¹⁾⁽³³²⁾.

Recordemos que la población en nuestro primer mundo, y coincidente con nuestro registro, está cada vez más envejecida y esto se refleja en las patologías crónicas y de final de vida como la IC, más aún en la ICFEP, de forma que ya hace tiempo que venimos adaptándonos y atendiendo cada vez más a pacientes ancianos con IC y una variada patología concomitante, y esto seguirá avanzando en el futuro. Será fundamental, por tanto, tener en cuenta como se distribuye temporalmente la patología cardiovascular y su mortalidad, pero también esta otra patología no cardiovascular (como lo son la anemia y sus predictores, ADE), su influencia en el curso pronóstico de la enfermedad cardíaca y su mortalidad.

6.2. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR SEXO.

Dentro del estudio de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada, nos planteamos realizar un estudio comparativo según género, de cara a la posibilidad de caracterizar mejor el perfil clínico de esta enfermedad, determinar grupos de riesgo más concretos y establecer estrategias más específicas de diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

Este análisis por sexo ha sido reproducido con relativa frecuencia en la literatura en relación a las series de ICfEP, pero no así en el estudio de la anemia y el ancho de distribución eritrocitaria, en el cual, este tipo de comparativa conlleva claras limitaciones de valoración e interpretación de resultados de cara sobre todo a parámetros de laboratorio de la serie roja, cuyas diferencias en hombre y mujeres presentan criterios distintos y por tanto difícilmente comparables.

Asumiendo estas limitaciones y con la motivación antes reseñada, intentaremos una correcta interpretación de los resultados encontrados.

La primera diferencia que encontramos es ya en la **edad media** de los pacientes, las mujeres obtuvieron de forma significativa una edad media más elevada 75 años frente 72 años en los hombre, pero esto es ya bien conocido y caracterizado en la bibliografía, los pacientes mujeres tienen más edad en la gran mayoría de los registros de IC⁽³³³⁾⁽³³⁴⁾⁽³³⁵⁾⁽³³⁶⁾⁽³³⁷⁾⁽³³⁸⁾.

Respecto a las **características clínicas**, las mujeres de nuestra serie presentaron más hipertensión arterial y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, diabetes y prediabetes, y fueron más obesas.

El perfil clínico de los hombres, incluyó dentro de los factores de riesgo cardiovascular más tabaquismo y enolismo, y dentro de la patología concomitante, más enfermedad pulmonar obstructiva crónica, más enfermedad hepática y más arteriopatía periférica.

No hubo diferencias estadísticas por sexo en la presencia de dislipemia, enfermedad renal, anemia o fibrilación auricular. Y destacó especialmente, la también ausencia de diferencias en cardiopatía isquémica, hombres 23% y mujeres 25%, $p=0,6$.

Las grandes series de ICfEP por sexos reflejan perfiles bastante parejos a los encontrados en nuestro trabajo, las mujeres en general padecen más hipertensión y obesidad y los hombres más tabaquismo, EPOC, arteriopatía periférica y cardiopatía isquémica⁽³³³⁾⁽³³⁴⁾⁽³³⁵⁾⁽³³⁶⁾⁽³³⁷⁾⁽³³⁸⁾.

La diabetes sin embargo, con frecuencia no presenta diferencias por sexo, y la insuficiencia renal o anemia difieren según los estudios. Hsich et al⁽³³⁶⁾, en un estudio comparativo de ICfEP e ICfEP, con un total de 37.600 pacientes con FEVI>50% encontró que la insuficiencia renal era más frecuente en varones y la anemia en mujeres. Y Lam et al⁽³³⁷⁾, en un subanálisis del estudio I-PRESERVE con Irbesartan en ICfEP, FEVI>45%, en 4.128 pacientes encontró más prevalencia de insuficiencia renal en mujeres y de anemia en varones.

La hipertensión está clásicamente ligada al sexo femenino, y por ende a la ICPEP como su principal factor etiológico, pero la cardiopatía isquémica sin embargo se asocia claramente al sexo masculino en la inmensa mayoría de las series, con resultados muy significativos, tanto de forma global como considerando el antecedente específico de infarto de miocardio, y más aún si consideramos pacientes con fracción de eyección deprimida o no claramente conservada (zona gris de la fracción de eyección)⁽³³³⁾⁽³³⁴⁾⁽³³⁵⁾⁽³³⁶⁾⁽³³⁷⁾⁽³³⁸⁾⁽³³⁹⁾. La ausencia de diferencias en nuestro registro no tiene una explicación suficiente, puede obedecer en parte a la selección de pacientes tanto hospitalarios como ambulatorios desde un servicio de Medicina Interna, aunque atendidos posteriormente por Cardiólogos, en general las derivaciones son hechas por Internistas y el perfil de cardiopatía isquémica es más bajo en estos servicios, de hecho el número total de pacientes con cardiopatía isquémica ya es pequeño en la muestra (un total de 98 pacientes de 408, el 24%), si lo dividimos por género, resulta aún más difícil encontrar diferencias. Por otra parte, seguro que existen limitaciones derivadas del diseño retrospectivo, como algún componente en relación con la codificación de historias en el sistema informático o la falta de datos registrados en evolución, que igualmente justifique y contribuya a esta falta de diferencias.

En el estudio con **ecocardiograma** por género, los diámetros de AI anteroposterior y telediastólico de VI fueron mayores en hombres, así como la fracción de eyección fue ligeramente inferior (66% en varones y 67% en mujeres), con resultado estadístico, pero con escasa validez clínica. El tabique interventricular con media global de 13 mm, ya comentado, no presentó diferencias. Las medidas de ecocardiograma no estaban disponibles en las historias indexadas por superficie corporal de forma sistemática y los límites de normalidad varían según hombres y mujeres lo que condiciona también el estudio comparativo y la información obtenida.

La graduación de alteración diastólica si resulta más interesante de valorar, pero no hubo diferencias por género.

No hemos encontrado, quizás acorde a las limitaciones mencionadas, otros registros de alteraciones ecocardiográficas diferenciadas por sexo en el campo que nos ocupa.

En el **análisis de parámetros de laboratorio**, como ya mencionamos y un poco en paralelo con lo que ocurre en las medidas del ecocardiograma, sobre todo en la serie hematopoyética, los límites de normalidad varían en hombres y mujeres, limitando

igualmente las comparaciones y hallazgos. No obstante, hemos encontrado no pocas series con comparativas de hemoglobina en hombre y mujeres y los resultados siempre pueden tomarse en consideración aunque con cautela.

En las determinaciones analíticas de nuestra serie se encontraron tanto en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardiaca como en el seguimiento, diferencias estadísticas por sexo en la mayoría de parámetros hematológicos y de función renal, con cifras más deprimidas en mujeres respecto a hombres. En el perfil lipídico, las cifras de colesterol total y colesterol LDL resultaron sin embargo, más altas en las féminas. El hierro sérico fue también significativamente más bajo en mujeres. En el resto de parámetros analíticos en diagnóstico y evolución, incluido el ancho de distribución eritrocitaria no se hallaron diferencias.

Que no aparezcan diferencias por sexo en la presencia de anemia y que sí aparezcan en cifras más bajas en mujeres de hematíes, hemoglobina o hematocrito, como ya hemos dicho está en consideración principalmente a la definición de anemia de la OMS (<12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en varones)⁽²⁶⁴⁾, pero además tiene que ver con la fisiopatología femenina y constituye un predisponente a la anemia, apareciendo de forma similar en la mayoría de las series⁽³³³⁾⁽³³⁴⁾⁽³³⁶⁾⁽³³⁷⁾⁽³⁴⁰⁾. El hierro sérico más bajo en las mujeres se encuentra también dentro de esta línea de consideración, las mujeres tienen depósitos más bajos de hierro y por tanto deficiencias mayores y más frecuentes, esto determina un déficit de eritropoyesis, lo que unido a otras vías metabólicas e inflamatorias atribuidas al hierro, ha permitido, como veremos más adelante, postular el beneficio del aporte de hierro aún sin anemia clínica en estos pacientes⁽²⁷⁸⁾.

La función renal sobre todo a expensas del filtrado glomerular muestra también en la mayoría de las series cifras más bajas en las mujeres sin que esto signifique mayor prevalencia de insuficiencia renal⁽³³³⁾⁽³³⁶⁾⁽³³⁷⁾⁽³³⁸⁾. Y el perfil lipídico más alterado, así como la presencia de dislipemia difieren de unas series a otras, pero en general, parece que en la mujer los niveles de colesterol total y colesterol LDL son mayores, asociados a la mayor prevalencia de obesidad y en algunos casos a la menor incidencia en la prescripción de hipolipemiantes⁽³³⁷⁾⁽³³⁸⁾⁽³³⁹⁾.

Por último dentro de las consideraciones analíticas, que no hayamos encontrado diferencias en los valores medios del ADE entre mujeres y hombre ni en seguimiento ni en evolución,

proporciona una independencia de este valor respecto al sexo que puede incrementar su poder pronóstico, que posteriormente evaluaremos.

El **tratamiento** de la insuficiencia cardiaca hoy en día está ligado a las prescripciones de las guías de práctica clínica, aunque con menos evidencia en la ICFEP, y ya hace tiempo que se constató que en las mujeres había un menor cumplimiento de las guías y una menor adherencia terapéutica, y aunque ni las causas ni la consistencia de estos hechos quedaron del todo esclarecidas, parece que en la actualidad estas diferencias van desapareciendo⁽³²⁸⁾⁽³⁴¹⁾.

Los fármacos con diferencias estimadas por sexo de nuestro trabajo fueron un mayor uso de betabloqueantes, ARA II, antialdosterónicos y nitratos en mujeres. La terapia antidiabética con insulina y la antidepresiva también predominó en el sexo femenino. No hubo diferencias en IECAS, diuréticos, estatinas o antiagregantes y anticoagulantes.

En la bibliografía revisada, y teniendo en cuenta las diferentes prescripciones para la ICFED, en la mayoría de las series de ICFEP, los IECAS son más empleados en varones, los fármacos betabloqueantes no demuestran grandes diferencias, los ARA II a menudo resultan más frecuentes en las mujeres y los antagonistas de la aldosterona varían de unas series a otras⁽³³⁶⁾⁽³³⁷⁾⁽³³⁸⁾.

La explicación se sostiene en la mayoría de los casos por la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en los varones que hace que IECAS, betabloqueantes pero también nitratos o estatinas se prescriban en ellos con mayor frecuencia⁽³³³⁾⁽³³⁴⁾⁽³³⁵⁾. El uso de ARA II en las mujeres en mayor proporción, se ha relacionado con un menor efecto o intolerancia de los IECAS en presencia de sintomatología más atípica o mayor comorbilidad pero no hay uniformidad en las opiniones⁽³³⁸⁾⁽³⁴¹⁾. Los antagonistas de la aldosterona al ser fármacos más preferentes en el tratamiento de la ICFED y no haber demostrado su uso clínico específico en la ICFEP, no presentan ni porcentaje de uso ni diferencias importantes por sexo.

En nuestra serie los resultados no concuerdan con los descritos y los betabloqueantes antialdosterónicos y nitratos son más frecuentes en mujeres, puede que principalmente relacionado con la ausencia de diferencias por género en la cardiopatía isquémica, pero también con la alta prevalencia de fibrilación auricular y con la tendencia creciente en los

últimos años a aumentar las tasas de uso de estos tratamientos, siempre que estén indicados, en ambos sexos y en pacientes más ancianos.

La insulinoterapia fue también más frecuente en mujeres y esto se ha descrito relacionado con el mayor porcentaje en ellas de diabetes insulino dependiente. Igualmente las cifras de depresión y su tratamiento son más comunes en mujeres y más en edad avanzada⁽³³⁴⁾.

El empleo de antiagregantes y anticoagulantes varía según las series pero su uso va íntimamente ligado a la presencia de fibrilación auricular y la cardiopatía isquémica y por tanto suelen ser de uso más frecuente en varones. Se ha constatado que la fibrilación auricular dentro de la IC parece más frecuente en mujeres, sobre todo como desencadenante, y en las series que tienen mayor porcentaje de esta patología en féminas, muchas veces hospitalarias, también se prescribe más anticoagulación en ellas⁽³³⁷⁾⁽³³⁸⁾.

En relación al **estudio pronóstico** según sexo, en nuestro registro no hubo ninguna diferencia relevante. Solo la clase funcional NYHA avanzada III/IV resultó más frecuente en varones de forma estadísticamente significativa. La mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular o ingresos por insuficiencia cardíaca resultaron equivalentes por sexo.

La clase NYHA avanzada no ha aportado diferencias por sexo en los trabajos de IC-FEP consultados⁽³³⁵⁾⁽³³⁸⁾. Según el perfil clínico de nuestros pacientes y haciendo revisión de las historias, este peor posicionamiento funcional de los varones en la IC de nuestra serie, podría deberse a la alta prevalencia de EPOC que padecen y a la contribución de ésta en la sintomatología disneica y limitación basal, sobre todo en estadios finales de la enfermedad cardíaca.

En la mayoría de series actuales descritas para IC-FEP, la mortalidad es menor en la mujer que en el hombre, tanto de forma hospitalaria como ambulatoria, en mortalidad cardiovascular y no cardiovascular y de forma independiente a la fracción de eyección o la causa de la enfermedad cardíaca⁽⁹⁾⁽³³⁵⁾⁽³³⁶⁾⁽³³⁷⁾⁽³³⁸⁾.

Lam et al⁽³³⁷⁾, en su análisis de 4.128 pacientes con IC-FEP, encontró en la mujer respecto al hombre, una razón de riesgo de 1,26 y 2,51 para mortalidad no cardiovascular y cardiovascular respectivamente, $p < 0,0001$.

Kao et al⁽³³⁹⁾, sin embargo, recientemente ha realizado un estudio pronóstico en 4.113 pacientes con FEVI>45% procedentes del ensayo I-PRESERVE, y ha descrito hasta seis perfiles clínicos diferentes según la probabilidad de eventos y mortalidad en la ICfEP, *end point* principal combinado de mortalidad cardiovascular o ingreso por IC. Aquellos perfiles que presentaron peor pronóstico fueron de un lado el que mostraba asociación entre obesidad, dislipemia, diabetes, anemia e insuficiencia renal y de otro el que relacionaba el sexo femenino, la edad avanzada, bajo índice de masa corporal, fibrilación auricular, enfermedad valvular, e igualmente anemia e insuficiencia renal.

En **conclusión**, parece claro, como ya hemos mencionado además a lo largo del trabajo, que existe un perfil clínico característico y diferente para la ICfEP que incluye al sexo. Según nuestros resultados podríamos decir que la ICfEP es más frecuente en la mujer de edad avanzada con hipertensión y obesidad, cifras más bajas de hemoglobina y filtrado glomerular, y más altas de colesterol total y colesterol LDL, que recibe cada vez más tratamiento en cifras superponibles a los hombres de IECAS, ARA II o betabloqueantes (aunque en general las frecuencias de uso de los fármacos son bajas). En nuestra serie no hemos encontrado diferencias pronósticas, y aunque según la literatura la mujer parece tener tasas menores de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular y de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, esto pueda estar limitado por la frecuente y creciente comorbilidad asociada al género y la edad.

6.3. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR PRESENCIA DE ANEMIA.

La asociación entre la insuficiencia cardíaca y la anemia es bien conocida, su prevalencia exacta varía mucho entre las diferentes series atendiendo a distintas definiciones y poblaciones de estudio, pero no cabe duda que constituye un importante factor pronóstico. La relación con la ICfED y la enfermedad renal está mejor caracterizada en la literatura, pero son más escasas las publicaciones que relacionan la anemia y la ICfEP.

Además la presencia de anemia y su interrelación con los valores del ancho de distribución eritrocitaria en la IC ha sido también un importante objeto de estudio en las publicaciones, intentando demostrar, como veremos, sus implicaciones exactas y su posible independencia pronóstica.

Por todo ello, ante la elevada prevalencia de anemia en nuestro estudio (55%) y siguiendo el precedente de algunas de las series revisadas, nos planteamos el estudio comparativo de nuestra muestra según la presencia o no de anemia (definición de la OMS)(264).

La **edad media** de los pacientes resultó estadísticamente diferente, con edades más elevadas como era esperable en los sujetos anémicos. No hubo diferencias por sexo. Y dentro de los **factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades clínicas** solo se encontró asociación estadística, también de forma predecible con la insuficiencia renal, $p < 0,0001$.

En los trabajos revisados, al comparar sujetos anémicos y no anémicos, la mayor edad y la insuficiencia renal están claramente asociados a la anemia y tampoco se encuentran diferencias por sexo⁽²⁷³⁾⁽²⁸⁹⁾⁽³²⁶⁾.

Las diferentes prevalencias de factores de riesgo y comorbilidad varían de unas series a otras, en algunas para los sujetos anémicos se ha encontrado un menor porcentaje de cardiopatía isquémica o menor índice de masa corporal, o una clara relación con la diabetes pero no son resultados consistentes⁽²⁶⁸⁾⁽²⁷³⁾⁽³²⁶⁾.

En el análisis de **parámetros ecocardiográficos**, y sí de forma similar a lo descrito en la literatura, se encontró en nuestra muestra un mayor tamaño medio auricular izquierdo y un mayor grado de alteración de la función diastólica en los sujetos con anemia, ambas de forma estadísticamente significativa⁽²⁸⁹⁾⁽³²⁵⁾.

Ambos parámetros del ecocardiograma se encuentran muy relacionados entre sí y ligados a la fisiopatología de la IC-FEP, pero aunque se ha descrito que la anemia puede relacionarse con el desarrollo de hipertrofia VI, incluso de forma cuantitativa, por cada gramo de aumento de la hemoglobina se ha constatado un aumento de 4,1 gramos/m² de masa ventricular izquierda, la asociación directa con la función diastólica no es del todo conocida⁽³⁴²⁾⁽³⁴³⁾⁽³⁴⁴⁾.

Dentro de los resultados del **estudio de laboratorio** lógicamente se hallaron de forma estadísticamente significativa en seguimiento y evolución, asociación entre los sujetos anémicos y cifras más bajas de hematíes, hemoglobina, hematocrito, volúmenes corpusculares y filtrado glomerular.

El perfil lipídico compuesto por el colesterol total y el colesterol LDL, presentó sin embargo, una relación inversa y significativa con la enfermedad hemática, mostrando cifras más bajas en pacientes con anemia y más altas en pacientes sin ella.

Y el déficit de hierro sérico, igualmente de forma esperable, apareció hasta en el 82% de los sujetos anémicos.

El decremento de las cifras de la serie roja en pacientes con insuficiencia cardiaca va más allá de la presencia o no de anemia y así en múltiples trabajos se ha demostrado e incluso estimado de forma cuantitativa, la asociación entre los descensos de hemoglobina o hematocrito con el incremento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares⁽²⁷²⁾⁽²⁷³⁾⁽³⁴⁵⁾⁽³⁴⁶⁾⁽³⁴⁷⁾.

Inicialmente Felker et al⁽³⁴⁵⁾ en una serie de 949 pacientes, determinó que por cada gramo de descenso de la hemoglobina, se incrementaba un 12% el riesgo de padecer muerte o hospitalización por IC a 60 días de seguimiento.

Mozaffarian et al⁽³⁴⁶⁾, por su parte, en 1.130 pacientes, constató a su vez que por cada descenso del 1% en el hematocrito había un 3% de aumento de la mortalidad a un seguimiento medio de 15 meses.

Y finalmente Anand et al⁽²⁷³⁾ en 5.002 pacientes, estableció igualmente el descenso de la hemoglobina como predictor de mortalidad en la insuficiencia cardiaca en un seguimiento a 12 meses (razón de riesgo de 1,6), pero además de forma independiente a la presencia de anemia, disfunción renal o cifras de péptido natriurético.

Cabe destacar que las 3 series descritas previamente son en cohortes de pacientes con ICFED, y no existen equivalentes a día de hoy, que estimen relaciones cuantitativas entre hemoglobina o hematocrito y riesgo cardiovascular para pacientes con ICFEP. No obstante y como veremos más adelante en la revisión pronóstica, si existen trabajos que relacionan anemia y mortalidad en pacientes con IC y función sistólica conservada, y éstos presentan igualmente resultados concordantes, lo cual nos sugiere que las conclusiones anteriores podrían también ser aplicables a esta población.

Respecto al mejor perfil lipídico de los pacientes con anemia e IC, existen datos concordantes en otras series, y si bien su significado no está aún del todo aclarado, se ha

postulado su posible relación con la presencia de malnutrición asociada a la anemia y a la insuficiencia cardiaca avanzada(87)⁽²⁷¹⁾.

Desde el redescubrimiento del **ancho de distribución eritrocitaria** como marcador pronóstico en la IC, también por el grupo de Felker et al⁽²⁸⁴⁾ en 2007, este parámetro de laboratorio ha sido estudiado en numerosas ocasiones, y su relación con la anemia forma parte fundamental de su consideración.

La propia definición del valor del ADE, que mide la variabilidad en el tamaño del hematíe implica que niveles altos de ADE se corresponden con cifras bajas de hematíes, hemoglobina y hematocrito, y de forma consiguiente con la aparición de anemia.

La fuerza de esta relación y si la alteración del ADE puede preceder o predecir la presencia de anemia, así como el grado de independencia entre ambos, es lo que nos ocupa en la mayoría de trabajos publicados en insuficiencia cardiaca.

En nuestra casuística y de forma predecible, el ADE en enfermos anémicos obtuvo una media más alta que en los no anémicos, en diagnóstico y seguimiento, con diferencias superiores a un punto y con importante potencia estadística, $p < 0,0001$.

En este sentido, ha sido el trabajo de Pascual et al⁽²⁸⁹⁾ del 2012 en 268 pacientes con IC aguda el que a nuestro parecer ha estudiado mejor la relación entre ADE y anemia, encontrando no solo como en nuestro caso un valor del ADE mayor en anémicos que no anémicos, sino estableciendo el ADE como predictor de anemia, así un paciente con $ADE > 15\%$ presenta 3 veces más riesgo de padecer anemia que uno sin anemia, $p = 0,002$.

En el **estudio farmacológico** de la serie según pacientes anémicos solo se halló diferencias estadísticas en el mayor uso de insulina y hierro oral en pacientes con síndrome anémico. No hubo diferencias en consumo de IECAS, antiagregantes o anticoagulantes.

Los mecanismos de producción de la anemia en la insuficiencia cardiaca, como ya comentamos en la introducción, son múltiples y variados, desde una activación inflamatoria y neurohormonal, hasta un componente ferropénico y de trastorno crónico, hemodilucional o la propia depresión medular derivada de la insuficiencia renal. Pero además la farmacopea de la enfermedad cardiaca también parece estar ampliamente implicada y así antiagregantes, anticoagulantes o IECAS pueden también desarrollar o contribuir al desarrollo de anemia.

La cuantificación o predicción de estos mecanismos farmacológicos de producción de anemia en IC, así como su relevancia clínica no es bien conocida. De hecho en muchos de los registros de pacientes con IC y anemia, como en la nuestra, no se han encontrado diferencias entre niveles de hemoglobina y anemia y consumo de dichos fármacos⁽²⁷³⁾⁽²⁸⁹⁾⁽³²⁶⁾. No obstante en el caso de los IECAS y la depresión eritropoyética, está descrito incluso que su consumo puede reducir hasta en un 0,5 g/dL la hemoglobina plasmática⁽³⁴⁸⁾.

El mayor consumo de insulina en pacientes anémicos de nuestra población, sin diferencias en prevalencia de diabetes/prediabetes, no tiene una explicación clara, como hemos descrito previamente hay alguna serie que ha relacionado anemia y diabetes pero hay muchas que no han encontrado diferencias. La relación podría provenir de una asociación entre anemia y pacientes diabéticos insulino dependientes que con frecuencia tienen más comorbilidad y enfermedad más avanzada, pero ante la ausencia de esta distinción en la recogida de datos no podemos obtener más conclusiones.

La terapia de hierro oral en la insuficiencia cardiaca ya la hemos comentado en numerosas ocasiones en el trabajo, está ligada a la anemia, a la mujer y al importante déficit de hierro descrito en nuestros pacientes, es consistente a datos de la literatura y falta conocer si tiene verdaderamente alguna implicación pronóstica o terapéutica⁽²⁷⁸⁾.

En el **análisis pronóstico** de nuestra muestra, el tiempo medio de supervivencia se acortó de forma estadísticamente significativa en presencia de anemia, los pacientes anémicos tuvieron mayor número medio de ingresos y mayor porcentaje de ingresos múltiples por IC (más de un ingreso). Igualmente presentaron una fuerte asociación estadística con la presencia de insuficiencia cardiaca en seguimiento y con una mayor mortalidad global y cardiovascular.

Y es que la anemia en la insuficiencia cardiaca está ligada a todo lo que implica mal pronóstico. En la literatura, se ha relacionado, como en nuestro trabajo con mayor número de ingresos, mayor número de descompensaciones, mayor deterioro en estadios avanzados unida a caquexia y malnutrición, y por supuesto con mayor mortalidad global y cardiovascular⁽⁷²⁾⁽²⁸⁹⁾⁽³²⁶⁾⁽³⁴²⁾⁽³⁴⁴⁾⁽³⁴⁵⁾⁽³⁴⁶⁾⁽³⁴⁷⁾⁽³⁴⁹⁾.

Específicamente en la población de IC-FEP hay menos estudios disponibles, pero los que hay son también determinantes. Cabe destacar el de Shamagian et al⁽³²⁶⁾ en 210 pacientes con FEVI>50% hospitalizados por insuficiencia cardiaca y con un seguimiento medio de 1,5 años. La anemia se asoció a un 90% de mortalidad cardiovascular frente a un 72% en pacientes sin anemia, cifras superponibles a nuestro trabajo, con un 83% de mortalidad cardiovascular en anemia y un 64% en no anemia. Encontraron una razón de riesgo de 2,7 (p=0,007) en pacientes anémicos y está fue independiente a las variables de edad, sexo, etiología, diabetes, clase funcional NYHA o insuficiencia renal.

Podemos afirmar como **conclusiones** que en nuestra muestra de pacientes con IC-FEP, existen pocas características clínicas diferenciales entre los grupos con y sin anemia más allá de la insuficiencia renal. Que parece existir una asociación entre la anemia y parámetros diastólicos en la ecocardiografía, tamaño de AI y disfunción diastólica, en probable relación con mecanismos de estrés parietal e hipertrofia ventricular inducidos por ésta. Que el descenso de los parámetros analíticos de la serie roja, sobre todo la hemoglobina, y como estamos intentando caracterizar el ascenso del ancho de distribución eritrocitaria tienen una alta correspondencia con la presencia de anemia pero también parecen ir más allá, pudiendo determinar un valor pronóstico independiente. Que no existen diferencias clínicas relevantes en el consumo de fármacos de IC en la anemia. Y sobre todo, que los pacientes anémicos en la IC-FEP también muestran un claro detrimento pronóstico respecto a los no anémicos, de forma estadísticamente significativa y presumiblemente independiente.

6.4. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS POR PRESENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

Establecimos dos grupos de pacientes en función de la presencia de eventos cardiovasculares (CV), definidos como mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca, siguiendo el modelo de Felker et al⁽²⁸⁴⁾ del 2007 en su amplia serie para el estudio de factores pronósticos que incluyó al ancho de distribución eritrocitaria.

El propósito fue caracterizar mejor el perfil de estos dos grupos y determinar así las variables con resultado significativo de cara a la realización de análisis posteriores según cifras del ADE y modelo multivariante.

De manera predecible, la **edad media** fue significativamente mayor en los pacientes con eventos CV, media de 77 años frente a 72 en los pacientes sin eventos. No se hallaron diferencias por sexo en ambos grupos.

La mayor edad en los pacientes con eventos cardiovasculares está presente en todas las series descritas de forma contundente y concordante⁽²⁹⁾⁽³¹⁾⁽²³⁰⁾⁽²⁶²⁾⁽²⁸⁴⁾⁽²⁹⁰⁾. La no diferencia entre sexos, ya plantea más controversia.

En la serie de Felker et al⁽²⁸⁴⁾, que recordemos incluyó a 2.679 pacientes procedentes del estudio CHARM, incluido el brazo de CHARM preserved con FEVI >40%, tampoco se observaron diferencias entre eventos y no eventos en función del género.

Pero como hemos visto en apartados anteriores del análisis por subgrupos, esto no parece del todo cierto, y hay muchas series que han demostrado un mejor pronóstico en mujeres³⁴¹⁻³⁴⁴. Como ya dijimos entonces, esta ausencia de resultados por sexo podría estar ligada a la edad media elevada y la comorbilidad de la muestra.

En nuestra serie la presencia de eventos cardiovasculares se asoció de forma significativa a **la insuficiencia renal y la alteración glucémica** (diabetes/prediabetes). No se encontraron diferencias entre pacientes con y sin eventos cardiovasculares para la hipertensión ni para la obesidad.

La estrecha relación entre la insuficiencia renal y la patología cardiovascular es de sobra conocida y estudiada, la insuficiencia renal aumenta la mortalidad en la insuficiencia cardiaca, actúa como precipitante en la hospitalización, favorece el desarrollo anemia y deteriora su clase funcional, pero además a su vez, la IC empeora la función renal, provocando principalmente vasoconstricción y disminución del flujo renal, prueba de ello sería la definición fisiopatológica del síndrome cardiorenal⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾. Igualmente la diabetes y por ende la prediabetes están ligadas íntimamente a la enfermedad cardiovascular y la insuficiencia cardiaca. La diabetes es un potente factor de riesgo en la cardiopatía isquémica y acompaña con frecuencia a la hipertensión, luego está ligada a la etiología de la IC y a su prevalencia, es un hecho que los pacientes diabéticos tienen más IC⁽⁴⁸⁾. Empeora la sintomatología y la clase funcional de estos pacientes debido principalmente al desarrollo de alteración neuroautonómica y disfunción renal⁽⁵⁰⁾. Y el mejor o peor control de cifras glucémicas y de la hemoglobina glicada también se ha relacionado con un claro desarrollo y

progresión de IC. Además sin duda los pacientes con IC y diabetes ingresan más y se mueren más⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾.

En la serie de Felker et al⁽²⁸⁴⁾ también hubo un mayor porcentaje de diabéticos en pacientes con eventos cardiovasculares.

En relación a la ausencia de datos significativos en hipertensión y obesidad, diremos que la hipertensión, como ya sabemos y como respalda igualmente la literatura, juega un papel fundamental en la IC/FEP, como principal etiología y predisponente, recordemos que el 80% de los pacientes de nuestra muestra eran hipertensos, y que además el pronóstico de la enfermedad cardiaca se ha relacionado sobre todo con el control de cifras de presión arterial, de forma que tanto valores altos como presiones bajas han demostrado determinar un aumento de mortalidad⁽³⁵⁰⁾. En nuestro trabajo no se recogieron cifras de tensión arterial de control, y no pudimos por tanto analizar dicha relación.

La asociación entre la obesidad y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca es más compleja, y como ocurre con otras enfermedades crónicas, la valoración del índice de masa corporal (IMC) ha presentado en diferentes series un comportamiento paradójico. Niveles más bajos o normales en el IMC se han asociado a mayor mortalidad por cualquier causa en la IC y al contrario, niveles más altos han demostrado tener una mayor supervivencia⁽¹³⁶⁾⁽³⁵¹⁾⁽³⁵²⁾⁽³⁵³⁾. No obstante esto no es consistente en todas las series y ha sido estudiado principalmente en IC/FED, donde además se han descrito otras posibles relaciones como una curva en "U" con peor pronóstico para IMC muy bajos o altos o una asociación entre muerte súbita en IC/FED y obesidad⁽³⁵⁴⁾. En la IC/FEP de forma específica no hemos encontrado datos concluyentes. Nosotros obtuvimos una alta prevalencia de obesidad en nuestro registro (68%), pero no encontramos diferencias según eventos cardiovasculares ni para pacientes obesos ni con normo o sobrepeso, de forma consistente a los datos descritos, o quizás parcialmente condicionados por la ausencia de consideración del IMC como variable numérica continua.

Dentro de las **comorbilidades principales**, destacaron en nuestra muestra para los sujetos con eventos cardiovasculares una mayor frecuencia, de forma estadísticamente significativa, de la presencia de anemia, fibrilación auricular, EPOC y enfermedad hepática. La cardiopatía isquémica sin embargo no obtuvo diferencias.

La anemia y su clara determinación de un mal pronóstico en la IC, que incluye mayor mortalidad global, cardiovascular e ingresos por insuficiencia cardiaca, es consistente en la bibliografía, forma parte fundamental de la evaluación de este trabajo y ya ha sido revisado en el anterior apartado, al cual nos remitimos.

La fibrilación auricular está ligada estrechamente tanto a la edad como a la hipertensión arterial y por ende a la insuficiencia cardiaca, más aún a la ICFEP, actúa con frecuencia como precipitante en la descompensación del fallo cardiaco pero también puede hacerlo como factor etiológico principal sobre todo ante frecuencias altas mantenidas, provocando incluso dilatación ventricular. Su papel pronóstico está también demostrado en ICFED e incluso de forma más importante en ICFEP, provoca más ingresos, más deterioro de la clase funcional y mayor mortalidad⁽³⁵⁵⁾. Datos de Linssen et al⁽³⁵⁵⁾, en un registro de 927 pacientes, 304 con FEVI>40% y seguimiento medio 18 meses, constató que la fibrilación auricular es un factor independiente mortalidad o ingreso por IC en ICFEP, razón de riesgo 1,49, p=0,03.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica a menudo acompaña a los enfermos cardiacos con ICFEP varones y lo mismo ocurre con la enfermedad hepática, ambas comorbilidades ligadas al sexo masculino y al consumo de hábitos tóxicos como el alcohol o el tabaco, que a pesar del aumento de pacientes mujeres en las ultimas décadas, aún siguen siendo más prevalentes en varones. Son enfermedades comunes en edades avanzadas y que contribuyen al deterioro crónico clínico y pronóstico de la IC. La EPOC específicamente está implicada en la disfunción diastólica y del ventrículo derecho, así como en la instauración de la hipertensión pulmonar, contribuyendo al empeoramiento de la clase funcional de la IC y apareciendo en la mayoría de las series asociada de forma significativa a la aparición de eventos cardiovasculares⁽²¹⁾⁽³⁷⁾⁽³⁵⁶⁾. La enfermedad hepática no resulta tan estudiada, y aunque aparece en la mayoría de las series, no hay datos concluyentes de su asociación directa con los eventos cardiovasculares, ni series disponibles de pacientes con ICFEP⁽³⁷⁾⁽³⁵⁷⁾.

La cardiopatía isquémica es la otra gran patología cardiaca junto a la insuficiencia, ambas claramente se encuentran interrelacionadas, tanto que a veces es difícil por ejemplo saber si fue antes el infarto de miocardio o la disfunción cardiaca, y su pronóstico juntas de forma lógica empeora. Pero esta unión pierde fuerza en la ICFEP, donde la prevalencia de la enfermedad coronaria es más baja y donde puede como en nuestra serie y en otras de la literatura no encontrar asociación estadística con la presencia de eventos

cardiovasculares^{(29)(31),(332)}. No obstante cabe destacar y recordar, que una vez aparece la enfermedad isquémica ya sea en ICFED o ICPEP, y esto también queda constatado en la literatura, aumenta claramente la morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardiaca^{(20)(21),(284)(356)}.

Para terminar en relación a la comorbilidad de la muestra, también de forma estadísticamente significativa se encontró una frecuencia media al diagnóstico más elevada en los pacientes con eventos CV y un mayor porcentaje de portadores de marcapasos. La frecuencia elevada como factor de peor pronóstico es algo que se repite en la gran mayoría de las series^{(21),(284),(356)}, va asociado con frecuencia a la fibrilación auricular tan prevalente en nuestra serie y a las descompensaciones y reingresos de la enfermedad cardiaca. Además constituye la base sobre la que en la ICPEP se sustentan con más fuerza tratamientos como los betabloqueantes, la digoxina en caso de fibrilación o la reciente incorporada ivabradina en caso de ritmo sinusal, este último como ya vimos en la introducción con importantes expectativas pero que por ahora solo ha demostrado en series pequeñas una mejoría de la capacidad de ejercicio y parámetros ecocardiográficos⁽²⁵⁷⁾. A la presencia de mayor número de marcapasos en pacientes con eventos CV, no le hemos encontrado una explicación clínica contundente, el número global de pacientes es bajo, y la explicación podría venir una vez más de la edad avanzada y comorbilidad importante de la serie, incluida la fibrilación auricular, que justifican una frecuente indicación de marcapasos en los pacientes con estas patologías y por ende con más riesgo de eventos cardiacos, pero la relevancia clínica de este hecho en cualquier caso es escasa.

En el **estudio ecocardiográfico** de los pacientes que sufrieron hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular, se obtuvieron iguales resultados que en el análisis previo de pacientes con y sin anemia, una asociación estadística con el mayor tamaño de la aurícula izquierda y con el grado más avanzado de la función diastólica.. El tamaño de la aurícula izquierda se ha identificado por si solo con peor pronóstico cardiovascular⁽¹¹⁸⁾. Y ambos datos se encuentran en la literatura de forma concordante⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²⁸⁹⁾⁽³²⁶⁾, relacionando una vez más en nuestro estudio, ICPEP con alteración diastólica, fibrilación auricular, anemia y mal pronóstico cardiovascular.

Los **parámetros analíticos** en este estudio comparativo por eventos CV, también fueron muy similares y consistentes a los encontrados en grupos de anemia y no anemia, encontrándose

una vez más diferencias respecto al descenso en valores de la serie hematopoyética y filtrado glomerular, y frecuente déficit de hierro sérico⁽²⁸⁴⁾⁽³⁴⁴⁾⁽³⁴⁵⁾⁽³⁵⁶⁾. En los pacientes con eventos cardiovasculares se halló también de forma significativa cifras mayores de ácido úrico. Esto aparece igualmente en la mayoría de las series de insuficiencia cardiaca⁽²¹⁾⁽³²²⁾, se ha asociado de forma directa al tratamiento diurético principalmente de diuréticos de asa y tiazídicos (recordemos que en nuestra serie hubo un uso de diuréticos de asa del 90%), y también a un aumento del estrés oxidativo. De hecho, es este mecanismo ligado a una mayor actividad de la xantina oxidasa el más relacionado con el valor pronóstico, describiéndose la hiperuricemia como un predictor independiente de mortalidad en la IC, y justificando lo que en un futuro podría ser el tratamiento con Alopurinol de pacientes asintomáticos pero con valores de ácido úrico elevados⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾.

En el **tratamiento farmacológico** del grupo con eventos cardiovasculares fueron más usados los diuréticos de asa, IECAS, ARA II y digoxina. Las estatinas, antidepresivos y AINES resultaron más utilizados en pacientes sin eventos. No hubo diferencias en el empleo de betabloqueantes o terapia con hierro con oral.

El tratamiento elevado con diuréticos de asa, como ya dijimos es similar al recogido en la literatura para series de ICFEP de edad avanzada y frecuente anemia⁽³²⁰⁾⁽³²⁴⁾, refleja la alteración funcional importante y la frecuente presencia de síntomas congestivos en nuestros pacientes y por tanto justifica que su consumo se asocie a un mayor número de eventos cardíacos⁽²¹⁾. La información disponible sobre la acción de los diuréticos per se en la mortalidad o supervivencia de la IC no es concluyente, un metanálisis reciente relacionó su uso con una disminución de la mortalidad e ingresos de causa cardiovascular⁽¹⁸⁴⁾, pero muchos otros han asociado su consumo a peor estado basal de los pacientes, más congestión y peor pronóstico⁽¹⁸⁵⁾⁽¹⁸⁶⁾.

El consumo de IECAS y ARA II no ha demostrado firmemente una mejora de parámetros pronósticos en la ICFEP. En los grandes estudios, PEP-HF⁽²⁴⁹⁾ con Perindopril, CHARM-preserved⁽²⁵¹⁾ con Candesartán o I-PRESERVE⁽²⁵³⁾ con Irbesartan, ninguno de los fármacos consiguió demostrar resultados pronósticos positivos. No obstante, sí que existen algunas series que parecen aportar otros resultados más favorables. Datos del estudio de Tribouilloy et al⁽²⁵⁰⁾ en 358 pacientes con ICFEP tras alta de hospitalización y prescripción de IECAS, mostraron una reducción del 30% de riesgo relativo de mortalidad global. Y Ahmed et al⁽²⁵⁴⁾

por su parte, observó en una muestra de 717 pacientes tratados con IECAS o ARA II, y más de 8 años de seguimiento, también una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa. La asociación de IECAS/ARA II con peor pronóstico y desarrollo de eventos cardiovasculares en nuestra muestra, no es concordante ni tiene una explicación clara o clínicamente relevante, y podría obedecer simplemente a la alta prevalencia de hipertensión como potencial factor confundente.

La digoxina ampliamente utilizada en nuestra muestra, en supuesta asociación al alto porcentaje encontrado de fibrilación auricular, tampoco presenta mejores resultados en la literatura. En el estudio DIG⁽²⁴³⁾, con 988 pacientes aleatorizados a placebo o digoxina, tras 37 meses de seguimiento, no se encontró mejoría alguna en mortalidad total u hospitalización, solo una tendencia a no significativa a reducir el número de hospitalizaciones.

Y en cuanto al uso de betabloqueantes, sin diferencias en nuestra muestra, sí que podríamos decir que la evidencia parece un poco más favorable para su uso en ICFEP, seguramente en parte ligado a esa reducción de la frecuencia cardiaca elevada que acompaña de forma importante a estos pacientes. En el estudio SENIORS⁽¹⁷⁸⁾ con Nebivolol en 2.128 pacientes, 35% de ellos con ICFEP, se demostró una reducción del 12% de mortalidad global y del 14% del *end point* primario combinado de ésta con hospitalización por cualquier causa, el descenso de mortalidad global fue incluso mayor en pacientes con FEVI conservada, un 18%. En el uso de Carvedilol hay también 2 estudios destacables con resultados favorables sobre parámetros ecocardiograficos de disfunción diastólica, estudio SWEDIC⁽²⁴⁸⁾ y sobre mejora de capacidad de ejercicio y clase funcional, Takeda et al⁽²⁴⁷⁾.

Con respecto a las estatinas en la ICFEP, parece que su consumo se asocia también en otras series a la supervivencia a eventos cardiovasculares pero no existen datos concluyentes⁽²¹⁾. De hecho, los estudios disponibles para ICFED no mostraron utilidad de su uso ni incluso en IC de etiología isquémica⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾ y actualmente en las guías no está indicado iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con IC y disfunción sistólica moderada-grave, solo mantenerlo en aquellos que ya lo tenían prescrito⁽²³⁾.

Los antidepresivos y AINES tampoco tienen relaciones definidas en la literatura, además el porcentaje de uso en la muestra fue pequeño para establecer importantes conclusiones, la depresión o estado ánimo bajo y fragilidad sobre todo en ancianos, se ha asociado a un mal

pronóstico cardiovascular, pero también se ha postulado que los pacientes con IC menos grave o síntomas más atípicos son los que reciben con más frecuencia estas terapias. Sin olvidar que los AINES lo que sí han demostrado es un empeoramiento del control de las cifras de tensión arterial.

El hierro oral como ya hemos comentado anteriormente y volveremos a matizar más adelante, se ha postulado como tratamiento en pacientes incluso sin anemia, pero con cifras bajas o límite de hemoglobina o altas de ancho de distribución eritrocitaria, como posible intervención de mejora pronóstica, pero esto está aún por demostrar, y en nuestra serie no se obtuvieron diferencias para eventos cardiovasculares.

Por último cabe mencionar un reciente metaanálisis de Hollad et al en 53.878 pacientes con ICFEF y revisión de prácticamente todos los grupos farmacológicos antihipertensivos: IECAS, ARA II, antagonistas del calcio, beta y alfabloqueantes, los resultados indicaron una mejora en la tolerancia al ejercicio pero ningún efecto sobre la mortalidad.

Como **análisis pronóstico** de los pacientes con eventos cardiovasculares, solo mostrar de forma más que esperable, que se halló un mayor porcentaje de sujetos en clase funcional avanzada, NYHA III/IV. Estos datos se encuentran presentes en muchas de las series pronósticas de ICFEF, formando parte de la mayoría de modelos y predictores de mortalidad e ingresos cardiovasculares ya sea de forma dependiente o independiente a otras variables ^{(21),(31),(284)(289)}. El ya conocido trabajo de Felker et al ⁽²⁸⁴⁾ en su serie de pacientes del estudio CHARM, encontró como factores pronósticos principales de eventos cardiovasculares la edad, fracción de eyección y clase funcional NYHA. Eso sí más específicamente en el análisis del brazo CHARM preserved, FEVI>40%, la mortalidad se asoció a la edad, diabetes y hospitalización por IC.

En **resumen** diremos que la presencia de eventos cardiovasculares en nuestro registro de ICFEF, se asoció a la edad, alteración glucémica, insuficiencia renal, anemia, fibrilación auricular, enfermedad hepática y EPOC; aurículas izquierdas de mayor tamaño y función diastólica más alterada; cifras más bajas de hematíes, hemoglobina, hematocrito, filtrado glomerular y hierro, y más altas de ácido úrico; y al tratamiento con IECAS, ARA II, digoxina y diuréticos; así como a una clase funcional NYHA avanzada.

Habrá que determinar más adelante que ocurre con estas variables y su diferente peso e importancia pronostica en la realización del análisis multivariante junto a valores del ancho de distribución eritrocitaria.

6.5. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS SEGÚN PUNTO DE CORTE DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA.

Dentro de los trabajos publicados acerca del valor pronóstico del ancho de distribución eritrocitaria, existen principalmente dos modelos distintos de análisis de datos, por una parte muchos de los autores han establecido una división de grupos de pacientes según terciles, cuartiles o quintiles de niveles del ADE. Por otra han preferido determinar un punto de corte según significación y establecer así dos grupos de análisis comparativo. En el primer caso, la estratificación por intervalos depende en cada trabajo de los datos obtenidos, con límites y grupos con frecuencia desiguales de unos estudios a otros, y por tanto, y a nuestro parecer, más difícilmente comparables. En nuestro registro optamos por tanto, por establecer un punto de corte según significación, análisis previos y límites de nuestro laboratorio, que dispusimos en un valor del ADE mayor o igual y menor al 15%.

Una vez realizados los exámenes comparativos previos, disponemos de mucha información y los resultados según $ADE \geq$   $<15\%$ resultan incluso predecibles, pero nos proporcionan una importante y fundamentada base, como paso previo a la realización del modelo de análisis multivariante y al establecimiento último de conclusiones.

La población de nuestro estudio con $ADE \geq 15\%$ igualmente a estudios previos fue significativamente de **mayor edad**, media de 75,7 años y sin diferencias por sexo⁽³⁰⁹⁾⁽³¹⁰⁾⁽³¹¹⁾⁽³²⁸⁾ Se asoció con elevada potencia estadística a la presencia de **insuficiencia renal, anemia, enfermedad hepática y tromboembolismo pulmonar**⁽²⁷³⁾⁽²⁸⁸⁾⁽²⁸⁹⁾⁽³⁰⁹⁾⁽³³²⁾. Y con cifras más límites, y ante frecuencias globales pequeñas, a pacientes con marcapasos y BCRI.

Mención especial haremos sobre el tromboembolismo pulmonar, la asociación de éste con ADE elevado es consistente a lo encontrado en otras series, y de hecho constituye una cohorte específica de estudio del ADE como marcador de riesgo⁽³⁰⁰⁾. El BCRI a su vez se ha asociado en diferentes series a presencia de eventos cardiovasculares y también a niveles

elevados de ADE⁽³¹⁰⁾⁽³²⁶⁾, y en relación a la presencia de marcapasos la significación clínica parece escasa y en este tipo de pacientes no ha sido estudiada.

En la **ecocardiografía** se halló, igualmente a los análisis comparativos previos, un mayor tamaño medio de la aurícula izquierda y mayor grado de disfunción diastólica, en los pacientes con ADE \geq 15%. Esto como ya hemos repetido en varias ocasiones es consistente con trabajos previos^{(289),(310)} y concordante con la alteración diastólica y fibrilación auricular tan frecuente en nuestra casuística.

Como también era esperable y consistente a lo recogido en la literatura, en los pacientes con ADE \geq 15%, **la serie roja y el hierro sérico** tuvieron valores más bajos, con fuerte asociación estadística. E igualmente dichos pacientes mostraron un filtrado glomerular más disminuido y un mejor perfil lipídico^{(271)(289),(308)(310)(311)(312)(328)}.

Según dijimos en el análisis comparativo entre pacientes con y sin anemia, el mejor perfil lipídico no tiene una causa bien definida, pero se ha asociado a malnutrición y estadios avanzados de IC(87).

Los **fármacos más empleados** de forma significativa en pacientes con ADE \geq 15% de nuestro registro fueron diuréticos de asa, anticoagulantes y digoxina. En el grupo de pacientes con ADE $<$ 15% se encontró más uso de betabloqueantes y estatinas. No se encontraron diferencias para IECAS/ARAI.

Las series sobre este tema, sí que recogen diferentes resultados según los medicamentos contrastados, evidenciando quizás diferencias condicionadas por los perfiles muestrales y limitando la relevancia clínica real. No obstante, en general y de forma más o menos lógica, diremos que en los grupos de menor valor de ADE y por ende mejor pronóstico, hay más consumo de IECAS/ARA II, betabloqueantes y estatinas^{(311),(312)(321)(332)}; para la digoxina no se obtienen diferencias significativas según valores de ADE^{(309),(328)}; y para los diuréticos de asa se encuentra una asociación entre su mayor consumo y niveles de ADE mayores y por tanto con más riesgo cardiovascular^{(308),(310)}.

De forma más similar a nuestro trabajo, Aung et al⁽³²⁸⁾ en su serie de 274 pacientes con IC crónica, realizó también un análisis por grupos de ADE $>$ o $<$ 15%, y no encontró ninguna diferencia para el consumo de fármacos ni betabloqueantes, ni IECAS/ARA II ni antialdosterónicos. Bonaque et al⁽³¹⁰⁾ por su parte, sin embargo, en 698 pacientes con IC

ambulatoria, constató diferencias estadísticamente significativas, mayor empleo de diuréticos de asa y anticoagulantes orales en el grupo de mayor valor de ADE y peor pronóstico (ADE>16%) y mayor consumo de betabloqueantes en el grupo de ADE inferior y menor riesgo (ADE<14,8%).

Por último cabe destacar también, que los tratamientos más frecuentes en nuestra serie para pacientes con ADE≥15% y presumiblemente con más riesgo de eventos, parecen estar ligados por una parte a la peor clase funcional, mayor edad y presencia de síntomas congestivos, en el caso de los diuréticos de asa; y por otra a la alta prevalencia de fibrilación auricular encontrada, en el caso de digoxina y anticoagulantes.

En nuestro **estudio pronóstico**, los pacientes con ADE≥15% tuvieron una clase NYHA más avanzada y sufrieron más ingresos por insuficiencia cardiaca e igualmente más mortalidad global y cardiovascular, con una fuerte asociación estadística y con posibilidad de estimar el riesgo mediante el cálculo de razón de riesgo u odds ratio (OR) obteniendo resultados claramente concluyentes. **(Tabla 78).**

Tabla 78. Cálculo de Razón de Riesgo para parámetros pronósticos en el grupo de ancho de distribución eritrocitaria mayor del 15%.

	OR	IC 95%	p
Ingreso por insuficiencia cardiaca	2,5	1,52-4,13	0,0001
Mortalidad por cualquier causa	2,4	1,63-3,64	0,0001
Mortalidad cardiovascular	3,07	2,02-4,66	0,0001
Eventos cardiovasculares (muerte u hospitalización por IC)	2,7	1,85-4,15	0,0001

Según estos resultados, para nuestra cohorte, con un valor de OR de 2,7 para eventos cardiovasculares, por cada punto de incremento del ADE por encima del 15%, existe 2,7 veces más riesgo de sufrir un evento (muerte cardiovascular u hospitalización por IC), pero además con una OR 3, para igual incremento del ADE hay 3 veces más riesgo de sufrir una muerte cardiovascular.

Respecto a la clase funcional avanzada, comparándonos con las series revisadas y de forma contundente, como veremos más adelante en el análisis multivariante, la clase NYHA III/IV también aparece en la mayoría de los registros formando parte de los predictores de mal pronóstico en la insuficiencia cardiaca^{(284)(308)(309)(310),(312)(327)(328)}. Hemos realizado una tabla

resumen para ilustrar los datos de los estudios disponibles según la razón de riesgo encontrada en la valoración pronóstica del ADE. (**Tabla 79**).

Igualmente y dentro del estudio del ancho de distribución eritrocitaria, se realizó un **análisis de correlación de Pearson** entre el valor de ADE y la hemoglobina en seguimiento, obteniéndose una pobre relación lineal $r = -0,3$ $p < 0,001$, y confirmando así la escasa dependencia entre ambas variables. Trabajos previos han encontrado también una pobre relación lineal entre el valor del ADE y la hemoglobina, con valores muy similares. Felker et al⁽²⁸⁴⁾ Coeficiente de correlación $r = -0,27$, Makhoul et al⁽³⁵⁸⁾ $r = 0,12$ y Förhecz et al⁽²⁸³⁾ $r = -0,23$.

Para **concluir** podemos decir que el valor de corte del 15% para el ancho de distribución eritrocitaria en nuestra serie de ICFEP ha demostrado un claro poder pronóstico. Su valor elevado se ha asociado a la edad, enfermedad renal, anemia, enfermedad hepática y tromboembolismo pulmonar. A aurículas izquierdas de mayor tamaño y a disfunción diastólica ecocardiográfica. Igualmente se ha relacionado con valores bajos de la serie roja y filtrado glomerular, y también con un mejor perfil lipídico. Los fármacos con más frecuencia usados, en estos valores de ADE han sido los diuréticos, digoxina y anticoagulantes. Y la clase funcional NYHA en estos pacientes ha sido más avanzada (III/IV).

Por su parte los pacientes con bajo nivel de ADE (<15%), se han asociado con un mayor consumo de fármacos betabloqueantes y estatinas.

La relación pronóstica del $ADE \geq 15\%$ ha mostrado una fuerte asociación tanto con los ingresos por insuficiencia cardiaca, como con la mortalidad global, cardiovascular o el combinado de eventos cardiovasculares, que ha permitido establecer razones de riesgo de elevado valor predictivo.

Tabla 79. Comparativo de estudios sobre valor pronóstico del ADE en insuficiencia cardiaca.

	<i>N</i>	<i>Población</i>	<i>FEVI media</i>	<i>Seguim</i>	<i>ADE%</i>	<i>End point</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95% Límites</i>	<i>P</i>
Felker 2007	26679	ICcrónica	40%	34m	15,2	Mort CV/ Ingreso IC	1,17	1,10-1,25	0,0001
Pascual-Figal 2009	628	ICaguda	37%	38,1 m	14,4	Mort total	1,07	1,02-1,12	0,004
Förhecz 2009	195	ICcrónica	FED	14,5 m	15,2	Mort total	1,6	1,3-1,9	0,0001
Allen 2010	1116	ICcrónica	32%	12 m	15,5	Mort total/Ingreso	1,06	1,01-1,12	0,013
Adams 2010	254	ICcrónica	32%	1,9 años	15,3	Mort total	1,36	1,08-1,17	0,008
Borné 2011	773	ICaguda	ND	15 años	ND*	Mort total	1,47	1,14-1,89	0,005
Bonaque 2012	698	ICcrónica	40%	2,5 años	15,4	Mort total Ingreso	2,6 2,3	2,01-3,45 1,80-3,13	0,0001 0,0001
Cauthen 2012	6159	ICcrónica	33%	4,4 años	16	Mort total	1,17	1,15-1,19	0,0001
Pérez 2013	426	ICaguda	ND	12 m	15,3	Mort total	1,19	1,08-1,31	0,01
Olivares 2013	1190	ICaguda	50%	15 m	16	Mort total	1,8	1,33-2,43	0,01
Aung 2013	274	ICcrónica	29%	27 m	15	Mort total	2,6	1,55-4,39	0,001
Makhoul 2013	773	ICaguda	47%	_	15,6	Mort total/Ingreso	1,9	1,1-3,1	0,0001
Uemura 2015	229	ICaguda	48%	23 m	14,5	Mort total	1,3	1,14-1,50	0,0001
Nuestra serie 2015	408	ICcrónica	67%	28,5m	15	Mort total Mort CV Ingreso IC Mort CV/IngresIC	2,4 3,07 2,5 2,7	1,52-4,13 1,63-3,64 2,02-4,66 1,85-4,15	0,0001 0,0001 0,0001 0,0001

Fuentes: Felker et al⁽²⁸⁴⁾ 2007. Pascual-Figal et al⁽³⁰⁸⁾ 2009. Förhecz et al⁽²⁸³⁾ 2009. Allen et al⁽³⁰⁹⁾ 2010. Adams et al⁽³²⁷⁾ 2010. Borné et al⁽²⁹²⁾ 2011. Bonaque et al⁽³¹⁰⁾ 2012. Cauthen et al⁽³¹¹⁾ 2012. Pérez Martín et al⁽³⁵⁹⁾ 2013. Olivares Jara et al⁽³¹²⁾ 2013. Aung et al⁽³²⁸⁾ 2013. Makhoul et al⁽³⁵⁸⁾ 2013. Uemura et al⁽³²¹⁾ 2015. ND: no disponible. *datos disponibles en unidades de fl.

6.6. ANÁLISIS PRONÓSTICO.

En el análisis de regresión logística binaria, el ancho de distribución en el momento diagnóstico para un valor mayor o igual al 15% demostró ser un predictor pronóstico independiente y con importante valor predictivo para cada uno de los objetivos del estudio: presencia de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardiaca.

En el modelo predictivo para la presencia de eventos cardiovasculares (*end point* combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca), se determinó que el ancho de distribución eritrocitaria incrementaba el riesgo de eventos (OR 2,2) , pero también la edad (OR 1,04), la alteración del metabolismo hidrocarbonado (OR 3,2) y clase NYHA avanzada (OR 3,2). Los niveles de hierro sérico se relacionaron de forma inversa con la incidencia de eventos CV y así niveles altos de sideremia se mostraron, aunque con un intervalo de confianza estrecho y cercano al uno, como factor protector de la muestra (OR 0,98).

Para el estudio de la mortalidad cardiovascular, el modelo de regresión de forma muy similar al previo nos estableció como factores de riesgo el ADE $\geq 15\%$, e igualmente edad, alteración glucémica y clase funcional avanzada.

En la predicción de la mortalidad global, además de ancho de distribución y los anteriormente nombrados factores de riesgo (edad, diabetes/prediabetes y clase NYHA), se incluyó como como predictor el ácido úrico elevado (OR 1,2).

Y por último, en el análisis de la hospitalización por insuficiencia cardiaca, el ADE y la clase funcional mostraron importantes razones de riesgo (OR 3,7 y 7,8 respectivamente) y junto a ellos aparecieron como predictores de ingreso, la alteración de la glucosa (OR 3,7), el enolismo (OR 4,6), la cardiopatía isquémica (OR 2,6) y la fibrilación auricular (OR 2,9).

Estos resultados son concordantes con la mayoría de estudios revisados.

Felker et al ⁽²⁸⁴⁾ en su trabajo inicial sobre el ADE en la cohorte CHARM, observó cómo predictores de eventos cardiovasculares junto al ADE, la clase NYHA y la diabetes. Para la mortalidad por cualquier causa y junto a otros parámetros, hallaron de forma similar a nuestra serie con el ácido úrico, que los niveles elevados de urea en sangre se comportaban también como predictores de mortalidad (OR 1,18).

Allen et al⁽³⁰⁹⁾ para el combinado de mortalidad total y hospitalización por cualquier causa encontró junto al ADE, como factores de riesgo principales, la NYHA y el filtrado glomerular.

Posteriormente Pascual Figal⁽³⁰⁸⁾ y Bonaque et al⁽³¹⁰⁾ encontraron para la mortalidad total como predictores la edad y la clase funcional NYHA; y para la hospitalización por insuficiencia cardiaca la diabetes, la etiología isquémica y la fibrilación auricular.

Cabe destacar el papel del hierro sérico encontrado como factor protector en la producción de eventos cardiovasculares, que podría estar relacionado, como ya hemos comentado en varias ocasiones, con el mecanismo de alteración del ADE en la IC y con la existencia de una posible diana terapéutica. Y así, varios trabajos previos han planteado la asociación entre el ADE y el déficit de hierro en la misma línea de investigación^{(278)(283)(288) (309) (328)}.

Y el papel del enolismo como factor predictor de ingresos hospitalarios, este sin presencia clara en la literatura ni explicación suficiente, y condicionado posiblemente en nuestra muestra por una baja prevalencia pero con frecuente asociación a comorbilidad y por tanto hospitalización por IC.

Existe un único metanálisis de Huang et al⁽³⁶⁰⁾ en el 2014 acerca del valor del ADE en IC, donde se comparan 17 trabajos publicados con un total de 18.288 pacientes, 9 estudios prospectivos, 4 retrospectivos y 4 análisis *post-hoc*, confirmándose la validez del ADE como predictor de muerte por cualquier causa en la enfermedad cardiaca, pero poniendo de manifiesto, como ya hemos comprobado también nosotros, la heterogeneidad de las muestras y su difícil comparación. Según los autores el tiempo de seguimiento es un factor clave en la interpretación pronóstica del ADE, y así parece que la validez y la cuantía de la estimación de razones de riesgo son mayores cuanto mayor es el tiempo de seguimiento, como en nuestro estudio, y tiende a infravalorarse en series de escaso seguimiento. También atribuyen una importante relevancia al ajuste de resultados del ADE según variables confundentes como la edad, el sexo, fracción de eyección, clase NYHA o péptido natriurético.

Para concluir diremos que nuestro trabajo confirma la utilidad pronóstica del ancho de distribución eritrocitaria en una población de insuficiencia cardiaca crónica ambulatoria y con función sistólica conservada. Este hecho, unido a la tremenda accesibilidad y

disponibilidad del valor del ADE en cualquier análisis de laboratorio, además de su bajo coste, reafirman su importante rentabilidad clínica.

En su corta vida como marcador pronóstico de la IC, unos ocho años desde el 2007, el ADE ha demostrado un valor predictor a partir de cifras superiores al 15%, tanto de forma lineal y perfectamente cuantificada, a través del manejo de razones de riesgo para la hospitalización o la mortalidad, como de forma evolutiva, y hemos podido corroborar en el nuestro trabajo, en la monitorización y seguimiento de los pacientes.

Su poder pronóstico ha resultado útil en poblaciones de insuficiencia cardiaca tanto aguda, como crónica, y con fracción de eyección deprimida o conservada, y en esta última a la luz de los resultados de este estudio, incluso con razones de riesgo de valor más elevado. De hecho, como sabemos, se sigue investigando sobre su potencial valor en otras muchas patologías aterotromboticas e inflamatorias y también en población general.

Además la validez del ADE, como hemos podido también comprobar en nuestra muestra, resulta independiente de otros factores pronósticos establecidos y potencialmente confundentes como la fracción de eyección, péptidos natriuréticos, función renal o la anemia.

La interrelación del ancho de distribución con la anemia, a pesar de su independencia pronostica y su baja correlación lineal, es un hecho. Sabemos que la anemia acompaña con frecuencia a la insuficiencia cardiaca, más aún si nos ocupamos de la IC/FEP, de forma potencial, puede inducir cambios en la estructura y función cardiaca y activar el sistema neurohormonal, y clínicamente, su aparición determina un aumento sintomático, disminución de la capacidad funcional y mal pronóstico. La posibilidad de predecir esta entidad mediante el valor del ADE y prevenirla, supone un gran paso en su fisiopatología y manejo clínico.

Los mecanismos por los cuales el ADE eleva su valor en la insuficiencia cardiaca no son aún bien conocidos, pero van más allá del desarrollo de la anemia. Así la elevación del ancho de distribución, se ha vinculado además de a una eritropoyesis ineficaz, a un estado inflamatorio crónico propio de la IC y a determinados déficit nutricionales y metabólicos, destacando la carencia de hierro.

Y esta hipótesis de interrelación con el metabolismo del hierro y su disfunción, no solo a expensas de depósitos de hierro bajos sino también con implicación en la activación de diferentes citoquinas proinflamatorias y rutas metabólicas de oxidación celular, es la que proporciona como hemos comentado en nuestro trabajo, una posible vía de intervención terapéutica. De ahí la importancia de cuantificar el déficit de hierro en pacientes con IC y ADE elevado, con y sin anemia, y plantear el tratamiento con suplemento férrico. En este sentido diremos que ya hay trabajos, aunque no concluyentes, con derivados de eritropoyetina en estos pacientes con IC y ADE elevado, y que el futuro serían necesarios más registros evaluando la terapia con hierro.

La insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada, como ya sabemos es una entidad de creciente prevalencia. Su perfil clínico como hemos podido comprobar es muy diferente al de la IC FED, unido de forma íntima a una edad avanzada y elevada comorbilidad que condiciona ampliamente su curso clínico y su pronóstico. El tratamiento de esta entidad, a día de hoy, sigue sin estar definido, sólo disponemos de recomendaciones basadas en escasa evidencia, sobre todo en relación a control de factores de riesgo, patología concomitante o sintomatología. Y su pronóstico, que sí parece despuntar como mejor al de la insuficiencia sistólica, con una menor mortalidad, está igualmente plagado de morbilidad asociada, consumo de recursos y un nada despreciable y creciente porcentaje de mortalidad no cardiovascular.

Todo esto, hace que esta enfermedad cardiaca compleja y en general, menos estudiada y menos atendida, suscite cada vez más el interés de la comunidad científica para establecer nuevas herramientas de valoración y tratamiento. Y dentro de este marco encontramos al ancho de distribución eritrocitaria, que estando, porque está, en cada análisis de laboratorio con hemograma de nuestros pacientes, puede ofrecernos tan valiosa información.

6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro estudio presenta principalmente las limitaciones concurrentes a un diseño retrospectivo, unicéntrico y con limitado tamaño muestral.

La revisión de historias clínicas limitó la posibilidad de obtención de algunos datos más específicos como medidas ecocardiográficas indexadas o determinados parámetros de laboratorio en seguimiento.

De hecho no se estudiaron aspectos relacionados con mecanismos fisiopatológicos de elevación del ancho de distribución, como son el metabolismo del hierro, al no disponer de medidas de ferritina o saturación de la transferrina; o mecanismos inflamatorios, al no contar con determinaciones de proteína C reactiva o interleuquinas.

Tampoco se dispuso ni pudo analizarse la relación del ADE con otros marcadores pronósticos ampliamente validados como la troponina o el péptido natriurético, este último aún no disponible en ningún caso en nuestro hospital.

La selección de casos de insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada mayoritariamente desde la Unidad de Medicina Interna de un Hospital Comarcal, aunque fueran casos de primodiagnóstico, recogidos tanto de forma hospitalaria como ambulatoria y con participación directa de Cardiología, pudo incurrir en determinados sesgos de selección. Y así condicionar características del perfil de la muestra como la elevada comorbilidad o el bajo porcentaje de cardiopatía isquémica.

En el seguimiento, y según lo ya mencionado, algunas historias revisadas principalmente de atención primaria, con cambio de programa informático en nuestra área sanitaria, resultaron de difícil acceso o incompletas. Las pérdidas de seguimiento solo representaron un 3,4% (14 casos).

No obstante, nuestro trabajo supone a día de hoy la única serie disponible de insuficiencia cardiaca y función sistólica preservada de forma exclusiva en el estudio pronóstico del ancho de distribución eritrocitaria. Incluyendo la evaluación de dicho parámetro en un seguimiento a medio plazo (mediana 2,3 años, máximo 9 años). Y aportando datos concluyentes y cuantificables de cada una de las variables pronosticas relevantes (eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, mortalidad global y hospitalización por IC), que confirman la utilidad del ADE en el manejo clínico diario de la enfermedad cardiaca.

7. CONCLUSIONES.

1- El ancho de distribución eritrocitaria resultó un predictor pronóstico independiente para eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa en una muestra de pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada.

2- El perfil clínico de la cohorte seleccionada de pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada reveló una población de mayor edad, con ligero predominio femenino e importante prevalencia de hipertensión, obesidad, anemia, insuficiencia renal y fibrilación auricular.

3- La necesidad de ingreso por insuficiencia cardíaca como evento adverso cardíaco mayor en el seguimiento de estos pacientes se relacionó con valores altos del ancho de distribución. No se encontró asociación con el resto de eventos adversos cardíacos mayores, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en evolución.

4- El ancho de distribución eritrocitaria resultó un predictor pronóstico independiente de la presencia de anemia.

5- Se estableció como claro punto de corte pronóstico en la población un valor del ancho de distribución del 15%.

6- Otros factores importantes de valor pronóstico independiente fueron la edad, la clase funcional NYHA y la alteración del metabolismo glucémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E. Tracing the development of heart failure epidemic. The evolution of heart failure management: The role of aldosterone. [Online]. Orlando; 2013 [Consultado 29 -Octubre -2014. Disponible en: HYPERLINK "http://www.medscape.com/view programa/2850"
<http://www.medscape.com/view programa/2850> .
2. Roger V, SA W, Redfiel M, JP HH, Killian J, SJ J. Trends in heart failure incidence and survival in a comunity-based population. 2004 Julio 21; 292(3): p. 344-350.
3. Lloyd-Jones D, Larson M, Leip L, ea. Lifetime risk for developing congestive heart failure. The Framingham Heart Study. 2002; 106(24): p. 3068-3072.
4. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfiel MM, Burnett JC, et al. Prevalence and prognosis of heart failure stages.Application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure staging Criteria in the Community. Circulation. 2007; 115(12): p. 1563-1570.
5. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: contemporary population-based perspective. Archives of internal medicine. 2007; 167(5): p. 490-496.
6. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. European journal of heart failure. 2001; 3(3): p. 315-322.
7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfiel MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2006; 355(3): p. 251-259.
8. Rodriguez-Artalejo F, Banegas JRB, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Revista española de cardiología. 2004; 57(2): p. 163-170.
9. Martínez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure:interactions with diabetes and aetiology.Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. European journal of heart failure. 2012; 14(5): p. 473-479.
10. Anguita Sánchez M, Leiro MGC, de Teresa Galvan E, Navarro MJ, Alonso Pulpon L, Garcia JM. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. Revista Española de Cardiología. Revista Española de Cardiología. 2008; 61(10): p. 1041-1049.

11. González-Juanatey JR, Ezquerro EA, Martínez VB, Gutiérrez PC, de Santiago Nocito A, Fradera IZ. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. Revista española de cardiología. 2008; 61(6): p. 611-619.
12. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [Online]. [Consultado 2 -9 -2014. Disponible en : HYPERLINK "<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>" <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm> .
13. Martínez A, Villaverde FJ, Roncoszek D, García-Castrillo L. Factores sociodemográficos en el uso de los servicios de urgencias por los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. emergencias. 2003; 15: p. 88-92.
14. INE. Instituto Nacional de Estadística. [Online]. [Consultado 2 -9 -2014. Disponible en : HYPERLINK "<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/&file=inebase>" <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/&file=inebase> .
15. INE. Instituto Nacional de Estadística. [Online].; 2010 [Consultado 2 -9 -2014. Disponible en : HYPERLINK "<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&file=pcaxis&path=%2Ft20%2Ffe301%2Fdefun%2Fa2010>" <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&file=pcaxis&path=%2Ft20%2Ffe301%2Fdefun%2Fa2010> .
16. Montes-Santiago J, Álvarez J, Guijarro R, San Román C, Monreal M. Hospitalización por insuficiencia cardiaca en España: diferencias de sexo. Revista Clínica Española 2009; 209:136. Comunicación Póster.
17. Anguita Sanchez M, BADAPIC IR. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del registro BADAPIC. Revista española de cardiología. 2004; 57(12): p. 1159-1169.
18. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. 1. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. American heart journal. 2011; 161(6): p. 1024-1030.
19. De Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696.884 in the United Kingdom. European journal of heart failure. 2005; 7(3): p. 295-302.
20. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. European heart journal. 2009; 30(9): p. 1088-1096.

21. Pons F, Lupón J, Urrutia A, Gonzalez B, Crespo E, Díez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Revista española de cardiología*. 2010; 63(3): p. 303-314.
22. Montes-Santiago J, Álvarez J, Rey G. Diferencias geográficas en la mortalidad por insuficiencia cardiaca en España. *Matizando la paradoja española*. *Revista Clinica Española*. 2010; 250.
23. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European journal of heart failure*. 2012; 14(8): p. 1787-1847.
24. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(15): p. 1343-1382.
25. Montero Pérez-Barquero M, Conthe Gutierrez P, Camafort Babkowski M, Casademont Pau J, Casado Escribano PP, Cepeda Rodrigo JM, et al. *Insuficiencia cardiaca aguda: Recomendaciones, diagnóstico y terapéuticas* Madrid: Jarpyo; 2007.
26. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European heart journal*. 2006; 27(22): p. 2725-2736.
27. Roger VL. The heart failure epidemic. *International journal of environmental research and public health*. 2010; 7(4): p. 1807-1830.
28. Hunt SA. American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J AM Coll Cardiol*. 2005; 46(6): p. e1-82.
29. Montes-Santiago J. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. Definición y epidemiología. *Revista clínica española*. 2009; 209: p. 3-10.
30. Doughty RN. Pronostico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eycción preservada ¿Es el mismo que con fracción de eyección baja?. *Revista Española de Cardiología*. 2011; 64(8): p. 646-648.
31. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*. 2012; 33(14): p. 1750-1757.

32. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. 2001; 80(2): p. 213-219.
33. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D, Pitt B. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 22(4s1): p. A6-A13.
34. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996; 275(20): p. 1557-1562.
35. Kannel WB, Ho KK, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *British heart Journal*. 1994; 72(2): p. Suppl S3.
36. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998; 97(3): p. 282-289.
37. Sayago Silva I, García López F, Segovia Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 66(8): p. 649-656.
38. Braunwald E. The Pathogenesis of Congestive Heart Failure. *Medicine*. 1991; 70(1): p. 68-79.
39. Givetz M, Colucci W, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; Pulmonary edema, High-output failure. *Braunwald's Heart Disease*. 2005;: p. 539-568.
40. Segovia-Cubero J, Alonso-Pulpón L, Pereira-Moral R, Silva-Melchor L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardiaca. *Revista Española de Cardiología*. 2004; 57(3): p. 250-259.
41. Opasich C, Febo O, Riccardi PG, Traversi E, Forni G, Pinna G, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *The American journal of cardiology*. 1996; 78(3): p. 354-357.
42. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *American heart journal*. 1997; 133(6): p. 703-712.
43. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(2): p. 210-218.
44. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118(20): p. 2057-2062.
45. McKee PA, Castelli WP, Mcnamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *New England Journal of Medicine*. 1971; 285(26): p. 1441-1446.

46. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(18): p. 1397-1402.
47. Kostis Jb, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *Jama*. 1997; 278(3): p. 212-216.
48. Tang WH, Young JB. Cardiomyopathy and heart failure in diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001; 30(4): p. 1031-1046.
49. Piccini JP, Klein L, Gheorghiade M, Bonow RO. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *he American journal of medicine*. 2004; 116(5): p. 64-75.
50. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *European heart journal*. 2000; 21(16): p. 1368-1375.
51. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. 1997; 29(4): p. 709-715.
52. Heart Failure Society of America. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *Journal of cardiac failure*. 1999; 5(4): p. 357-382.
53. AHA Medical/Scientific Statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation*. 1994; 90(1): p. 644-645.
54. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana I, Starkey IR, Shaw TRD, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Bmj*. 1996; 312(7025): p. 222.
55. Lim TK, Collinson PO, Celik E, Gaze D, Senior R. Value of primary care electrocardiography for the prediction of left ventricular systolic dysfunction in patients with suspected heart failure. *International journal of cardiology*. 2007; 115(1): p. 73-74.
56. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *The American journal of medicine*. 2003; 114(1): p. 51-55.
57. Teerlink JK, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. *Circulation*. 2000; 101(1): p. 40-46.

58. Delgado JF, González-Mansilla A, Sánchez V, Cano MJR. Insuficiencia cardiaca y arritmias: una interacción compleja que requiere un abordaje multidisciplinario. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2010; 10: p. 60A-68A.
59. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(12): p. 2183-2192.
60. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *American heart journal*. 2002; 143(3): p. 398-405.
61. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenstrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *European heart journal*. 2007; 28(20): p. 2449-2455.
62. Badgett RG, Murlow CD, Otto PM, Ramírez G. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *Journal of general internal medicine*. 1996; 11(10): p. 625-634.
63. Alam M, Rosenhamer G, Höglund C. Comparability of echocardiography and chest X-ray following myocardial infarction. *Journal of internal medicine*. 1989; 226(3): p. 171-175.
64. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technology Assessment*. 2009; 13(32): p. 1-232.
65. Wang CS, Fitzgerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *Jama*. 2005; 294(15): p. 1944-1956.
66. Natanzon A, Kronzon I. Pericardial and pleural effusions in congestive heart failure-anatomical, pathophysiologic, and clinical considerations. *The American journal of the medical sciences*. 2009; 338(3): p. 211-216.
67. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivelä SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *Journal of internal medicine*. 2004; 256(1): p. 70-78.
68. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive care medicine*. 2004; 30(5): p. 980-983.

69. Metra M, Bettari L, Lazzarini V, Piovanelli B, Carubelli V, Bugatti S, et al. Response to Letter Regarding Article, "Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure? The Role of Congestion and Its Interaction With Renal Function". *Circulation*. 2012; 5(4): p. e80-e80.
70. Casado J, Montero M, Formiga F, Camafort M, Sánchez C, Muela A, et al. Función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca: valor pronóstico. *Revista Clínica Española*. 2012; 212(3): p. 119-126.
71. Ronco c, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *Journl of the American College of Cardiology*. 2008; 52(19): p. 1527-1539.
72. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hilege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(10): p. 818-827.
73. Grau-Amorós J, Formiga F, Jordana-Comajuncosa R, Urrutia A, Bodas OA, Ceresuela LM. Prevalencia de la anemia en la insuficiencia cardiaca. Resultados del estudio GESAIC. *Revista clinica española*. 2008; 208(5): p. 211-215.
74. Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Alexopoulos GP, Tsolakis EJ, Margari ZJ, Drakos SG, et al. Prevalence and prognostic significance of anemia in patients with congestive heart failure treated with standard vs high doses of enalapril. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2006; 25(3): p. 333-338.
75. Grau-Amorós J, Formiga F, Comajuncosa RJ, Urrutia A, Jiménez JLA, Mínguez JPS. Etiología y tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardíaca. Estudio GESAIC. *Medicina clínica*. 2009; 132(12): p. 447-453.
76. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *European heart journal*. 2007; 28(8): p. 980-988.
77. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(6): p. 543-551.
78. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341: p. 709-717.
79. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(14): p. 1309-1321.

80. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(1): p. 11-21.
81. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341(10): p. 709-717.
82. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(Supplement 1): p. S8-S16.
83. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quiñones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *The American journal of cardiology*. 1996; 77(11): p. 1017-1020.
84. Bertoni AG, Hundley WG, Massing WG, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(3): p. 699-703.
85. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003; 107(15): p. 1991-1997.
86. Gotsman I, Keren A, Lotan C, Zwas DR. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival. *Journal of cardiac failure*. 2012; 18(9): p. 694-701.
87. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *American heart journal*. 2008; 155(5): p. 883-889.
88. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *European journal of heart failure*. 2009; 11(2): p. 170-177.
89. Poelzl G, Eberl C, Achrainger H, Doerler J, Pachinger O, Frick M, et al. Prevalence and prognostic significance of elevated γ -glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2009; 2(4): p. 294-302.
90. Charach G, George J, Roth A, Rogowski O, Wexler D, Sheps D, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol levels and outcome in patients with heart failure. *The American journal of cardiology*. 2010; 105(1): p. 100-104.
91. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bóm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22): p. 2248-2261.

92. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9645): p. 1231-1239.
93. Ventrella SM, Klein I. Beta-Adrenergic Receptor Blocking Drugs in the Management of Hyperthyroidism. *The Endocrinologist*. 1994; 4(5): p. 391-399.
94. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(7): p. 501-509.
95. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts. *Circulation*. 2012; 126(9): p. 1040-1049.
96. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. 2008; 10(9): p. 824-839.
97. Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(25): p. 2357-2368.
98. Maisel AS, krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(3): p. 161-167.
99. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*. 2005; 95(8): p. 948-954.
100. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordoñez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *European heart journal*. 2006; 27(3): p. 330-337.
101. Masson S, Latini R, Anand IS, Vagp T, Angelici L, Balera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clinical chemistry*. 2006; 52(8): p. 1528-1538.
102. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure A Substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial. *Circulation*. 2004; 110(13): p. 1780-1786.

103. Porapakkhram P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide–guided heart failure therapy: a meta-analysis. 2010; 170(6): p. 507-514.
104. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart*. 2011; 97(12): p. 959-963.
105. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2011; 17(9): p. 729-734.
106. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2005; 11(5): p. S15-S20.
107. Bettencourt P, Frioies F, Azevedo A, Dias P, Pimenta J, Rocha-Gonçalves F, et al. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *International journal of cardiology*. 2004; 93(1): p. 45-48.
108. Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, et al. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *The American journal of medicine*. 2006; 119(1): p. 70-e23-70,e30.
109. Troughton RW, Richards AM. Outpatient monitoring and treatment of chronic heart failure guided by amino-terminal pro–B-Type natriuretic peptide measurement. *The American journal of cardiology*. 2008; 101(3): p. S72-S75.
110. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. 2009; 301(4): p. 383-392.
111. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro–B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP–Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) Trial. 2009; 55(1): p. 53-60.
112. Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-Van Der Bolt C, Balk AH, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro–B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(25): p. 2090-2100.

113. Persson H, Erntell H, Eriksson B, Johansson G, Swedberg K, Dahlström U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure–SIGNAL-HF (Swedish Intervention study–Guidelines and NT-proBNP Analysis in Heart Failure). *European journal of heart failure*. 2010; 12(12): p. 1300-1308.
114. Dieplinger B, Gebenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart*. 2009; 95(18): p. 1508-1513.
115. Masson S, Latini R, Carbonieri E, Moretti L, Rossi MG, Ciricugno S, et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *European journal of heart failure*. 2010; 12(4): p. 338-347.
116. Miller WL, Hartman KA, Grill DE, Struck J, Bergmann A, Jaffe AS. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. *Heart*. 2012; 98(5): p. 389-394.
117. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004; 17(3): p. 253-261.
118. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42(7): p. 1199-1205.
119. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005; 18(12): p. 1440-1463.
120. Ghio S, Recusani F, Klersky C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2000; 85(7): p. 837-842.
121. Chow BJW, Abraham A, Wells GA, Chen L, Ruddy TD, Yam Y, et al. Diagnostic accuracy and impact of computed tomographic coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009; 2(1): p. 16-23.

122. Yamamuro M, Tadamura E, Kubo S, Toyoda H, Nishina T, Ohba M, et al. Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. *Radiology*. 2005; 234(2): p. 381-390.
123. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2009; 10: p. 165-193.
124. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation*. 1999; 18(11): p. 1126-1132.
125. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, Gheorghide M, Swedberg K, Califf RM, et al. Hemodynamic profiles of advanced heart failure: association with clinical characteristics and long-term outcomes. *Journal of cardiac failure*. 2001; 7(2): p. 105-113.
126. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJC. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1977; 39(2): p. 137-145.
127. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(17): p. 1607-1616.
128. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012; 33(14): p. 803-869.
129. Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Frans JT. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation*. 1999; 100(12): p. 1298-1304.
130. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007; 50(19): p. 1914-1931.
131. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342(10): p. 693-695.

132. Caforio ALP, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Failure reviews*. 2013; 18(6): p. 715-732.
133. van der Wal MH, van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *European Heart Journal*. 2010; 31(12): p. 1486-1493.
134. Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL, et al. State of the science promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009; 120(12): p. 1141-1163.
135. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Anguita-Sanchez MP, Castillo-Domínguez JC, García-Fuertes D, Crespin-Crespin M, et al. Influencia de la desnutrición en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Revista Española de Cardiología*. 2011; 64(9): p. 752-758.
136. Trullas JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. Paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro RICA. *Medicina Clínica*. 2011; 137(15): p. 671-677.
137. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *The American journal of clinical nutrition*. 2011; 93(2): p. 332-337.
138. Lennie TA, Song EK, Wu JR, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ, et al. Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2011; 17(4): p. 325-330.
139. He F, Burnier M, MacGregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *European heart journal*. 2011; 32(24): p. 3073-3080.
140. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *journal of the American College of Cardiology*. 2000; 35(7): p. 1753-1759.
141. Monahan K, Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Current opinion in cardiology*. 2011; 26(6): p. 541.
142. Xiong GL, Fiuzat M, Kuchibhatla M, Krishnan R. Health Status and Depression Remission in Patients With Chronic Heart Failure Patient-Reported Outcomes From the SADHART-CHF Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2012; 5(6): p. 688-692.

143. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Rodriguez LG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart*. 2006; 92(11): p. 1610-1615.
144. Corrá U, Piepoli MF, Carré F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Heart Journal*. 2010; 31(16): p. 1967-1974.
145. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, et al. Effects of Exercise Training on Depressive Symptoms in Patients With Chronic Heart Failure: The HF-ACTION Randomized Trial. *The journal of the American Medical Association*. 2012; 308(5): p. 465-474.
146. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circulation: Heart Failure*. 2011; 4(1): p. 8-17.
147. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New England Journal of Medicine*. 1987; 316: p. 1429-1435.
148. Solvd Inverstigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1991; 325: p. 293-302.
149. Soldv Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New Englan Journal Medicine*. 1992; 327: p. 685-691.
150. Levine TB, Olivari MT, Garberg VICTORIA, Sharkey SW, Cohn JN. Hemodynamic and clinical response to enalapril, a long-acting converting-enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1984; 69(3): p. 548-553.
151. Uretsky BF, Shaver JA, Liang CS, Amin D, Shah PK, Levine TB, et al. Modulation of hemodynamic effects with a converting enzyme inhibitor: acute hemodynamic dose-response relationship of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, with observations on long-term clinical, functional, and biochemical responses. *American heart journal*. 1988; 116(2): p. 480-488.

152. Sutton MSJ, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA, Dagenais GR. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994; 89(1): p. 68-75.
153. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circulation Research*. 1985; 57(1): p. 84-95.
154. Taylor K, Patten RD, Smith JJ, Aronovitz MJ, Wight J, Salomon RN, et al. Divergent effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II-receptor antagonism on myocardial cellular proliferation and collagen deposition after myocardial infarction in rats. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1998; 31(5): p. 654-660.
155. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation*. 1993; 88(5): p. 2277.
156. Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983; 2(4): p. 755-763.
157. Riegger GAJ. Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure. *European heart journal*. 1991; 12(6): p. 705-711.
158. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *The Lancet*. 1997; 349(9054): p. 747-752.
159. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *The Lancet*. 2000; 355(9215): p. 1582-1587.
160. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(23): p. 1667-1675.
161. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *The Lancet*. 2003; 362(9386): p. 759-766.
162. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, LeJemtel T, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993; 88(4): p. 1602-160.

163. Havranek EP, Thomas I, Smith WB, Ponce GA, Bilsker M, Munger MA, et al. Dose-related beneficial long-term hemodynamic and clinical efficacy of irbesartan in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 33(5): p. 1174-1181.
164. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *American heart journal*. 2000; 139(6): p. 1081-1087.
165. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*. 1999; 100(10): p. 1056-1064.
166. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation*. 2005; 111(25): p. 3411-3419.
167. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(4): p. 983-991.
168. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, et al. Losartan in heart failure hemodynamic effects and tolerability. *Circulation*. 1995; 91(3): p. 691-697.
169. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Münz J, Spacek R, Pethig H, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation*. 1999; 100(22): p. 2224-2230.
170. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R, EPHEsus I. Serum Potassium and Clinical Outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEsus). *Circulation*. 2008; 118(16): p. 1643-1650.
171. Cavallari LH, Groo VL, Viana MA, Dai Y, Patel SR, Stamos TD. Association of aldosterone concentration and mineralocorticoid receptor genotype with potassium response to spironolactone in patients with heart failure. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2010; 30(1): p. 1-19.
172. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *British heart journal*. 37 Oct 1022-1036.
173. Investigators CI. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999; 353(9146): p. 9-13.

174. Merit-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *The Lancet*. 1999; 353(9169): p. 2001-2007.
175. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama*. 2003; 289(6): p. 712-718.
176. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet*. 2001; 357(9266): p. 1385-1390.
177. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(22): p. 1659.
178. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Velhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*. 2005; 26(3): p. 215-225.
179. Metra M, Bristow MR. Antagonism of Sympathetic Nervous System in Heart Failure. In Mann DL. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*.: Elsevier Health Sciences.
180. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 25(5): p. 1154-1161.
181. de Groote P, Delour P, Mouquet F, Lamblin N, Dagorn J, Hennebert O, et al. The effects of β -blockers in patients with stable chronic heart failure. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis. *American heart journal*. 2007; 154(3): p. 589-595.
182. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998; 98(12): p. 1184-1191.
183. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure Necessary? Evil? A Necessary Evil? *Circulation: Heart Failure*. 2009; 2(1): p. 56-62.
184. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats Aj. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: p. 435.

185. Hasselblad V, Stough WG, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *European journal of heart failure*. 2007; 9(10): p. 1064-1069.
186. Felker GM. Loop diuretics in heart failure. *Heart Failure reviews*. 2012; 17(2): p. 305-311.
187. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Fármacos diuréticos. In *Farmacología humana*. 4th ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 835-850.
188. Brater DC, Day B, Buerdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney International*. 1984; 26(2): p. 183-189.
189. Gottlieb SS, Khatta M, Wentworth D, Roffman D, Fisher ML, Kramer WG. The effects of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. *The American journal of medicine*. 1998; 104(6): p. 533-538.
190. López B, Querejeta R, Gonzalez A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 4(11): p. 2028-2035.
191. Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, Thandavarayan RA, Palaniyandi SS, Yamaguchi KI, et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochemical pharmacology*. 2008; 75(3): p. 649-659.
192. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *New England Journal of medicine*. 2011; 364(9): p. 797-805.
193. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(19): p. 1527-1534.
194. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *British heart journal*. 1994; 71(2): p. 146-150.
195. Sigurd B, Olesen KH, Wennevold A. The supra-additive natriuretic effect addition of bendroflumethiazide and bumetanide in congestive heart failure: permutation trial tests in patients in long-term treatment with bumetanide. *American heart journal*. 1975; 89(2): p. 163-170.
196. Dormans TPJ, gerlag PGG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *European heart journal*. 1996; 17(12): p. 1867-1874.

197. Kiyangi A, Field MJ, Pawsey CC, Yiannikas J, Lawrence JR, Arter WJ. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *The Lancet*. 1990; 335(8680): p. 29-31.
198. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*. 1997; 336(8): p. 525-533.
199. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *Jama*. 2003; 289(7): p. 871-878.
200. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(3): p. 497-504.
201. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril V-HeFT III. *Circulation*. 1997; 96(3): p. 856-863.
202. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino Jr R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(20): p. 2049-2057.
203. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010; 376(9744): p. 875-885.
204. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. 2014; 371(11): p. 993-1004.
205. Filippatos G, Teerlink JR, Farmakis D, Cotter G, Davison BA, Felker GM, et al. Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial. *European heart journal*. 2014; 35(16): p. 1041-1050.
206. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, Nifontov EM, McMurray JJ, Lang CC, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *The Lancet*. 2011; 378(9792): p. 676-683.
207. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for Patients With Pulmonary Hypertension Caused by Systolic Left Ventricular Dysfunction A Phase IIb Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Hemodynamic Study. *Circulation*. 2013; 128(5): p. 502-511.

208. Ghali JK, Piña IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure analysis of the experience in metoprolol extended-release randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). *Circulation*. 2002; 105(13): p. 1585-1591.
209. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335(26): p. 1933-1940.
210. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT-II). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43(8): p. 1459-1465.
211. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(3): p. 225-237.
212. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2004; 292(23): p. 2874-2879.
213. Barold SS, Ilerci A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace*. 2008; 10(3): p. 88-95.
214. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy results of the Marburg cardiomyopathy study. *Circulation*. 2003; 108(23): p. 2883-2891.
215. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(14): p. 1329-1338.
216. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(25): p. 2385-2395.
217. Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 2012; 126(7): p. 822-829.

218. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NM, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 60(14): p. 1297-1313.
219. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New England journal of Medicine*. 2002; 346(24): p. 1845-1853.
220. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival of patients with a low ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 1985; 312(26): p. 1665-1671.
221. Mickleborough LL, Carson S, Tamariz M, Ivanov j. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000; 119(3): p. 550-557.
222. Lorusso R, La Canna G, Ceconi C, Borghetti V, Totaro P, Parrinello G, et al. Long-term results of coronary artery bypass grafting procedure in the presence of left ventricular dysfunction and hibernating myocardium. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2001; 20(5): p. 937-948.
223. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 2012; 125(21): p. 2639-2648.
224. Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, Wright S, Pagani FD. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(8): p. 1247-1254.
225. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126(22): p. 2648-2667.
226. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report-2011. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011; 30(10): p. 1078-1094.
227. Almenar L, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, Cobo M, Delgado J. Spanish Registry on Heart Transplantation. 22nd Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2010). *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2011; 64(12): p. 1138-1146.

228. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007; 93(2): p. 155-158.
229. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43(3): p. 317-327.
230. Conde-Martel A, Formiga F, Pérez-Bocanegra C, Armengou-Arxé A, Muela-Molinero A, Sánchez-Sánchez C. Clinical characteristics and one-year survival in heart failure patients more than 85years of age compared with younger. *European journal of internal medicine*. 2013; 24(4): p. 339-345.
231. Garg N, Senthikumar A, Nusair MB, Goyal N, Garj RK, Alpert MA. Heart Failure With a Normal Left Ventricular Ejection Fraction: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *The American journal of the medical sciences*. 2013; 346(2): p. 129-136.
232. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007; 115(15): p. 1982-1990.
233. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson B, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(11): p. 845-854.
234. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiological Reviews*. 1993; 73(2): p. 413-467.
235. Borlaug BA, Redfield MM, De Keulenaer G, Brutsaert DL. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011; 123(18): p. 2006-2014.
236. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007; 28: p. 2539-2550.
237. Borlaug MV, Rusell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006; 114(20): p. 2138-2147.
238. Witte KK, Nikitin NP, Cleland JG, Clark AL. Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. *Heart*. 2006; 92(10): p. 1425-1429.

239. Fung JW, Sanderson JE, Yip GW, Zhang Q, Cheuk MY. Impact of atrial fibrillation in heart failure with normal ejection fraction: a clinical and echocardiographic study. *Journal of cardiac failure*. 2007; 13(8): p. 649-655.
240. Holland DJ, Kumbhani Dj, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(16): p. 1676-1686.
241. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *The American journal of cardiology*. 1990; 66(12): p. 981-986.
242. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo IT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *International journal of clinical practice*. 2001; 56(1): p. 57-62.
243. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006; 114(5): p. 397-403.
244. Dobre D, Veldhusein DJ, DeJongste MJ, Lucas C, Cleuren G, Sanderman R, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2007; 9(3): p. 280-286.
245. El-Refai M, Peterson EL, Wells K, Swadia T, Sabbah HN, Spertus Ja, et al. Comparison of Beta-blocker effectiveness in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction. *Journal of cardiac failure*. 2013; 19(2): p. 73-79.
246. Nevzorov R, Porath A, Henkin Y, Kobal SL, Jotkowitz A, Novack V. Effect of beta blocker therapy on survival of patients with heart failure and preserved systolic function following hospitalization with acute decompensated heart failure. *European journal of internal medicine*. 2012; 23(4): p. 374-378.
247. Takeda Y, Fukutomi T, Suzuki S, Yamamoto K, Ogata M, Kondo H, et al. Effects of carvedilol on plasma B-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The American journal of cardiology*. 2004; 64(4): p. 448-453.
248. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *European journal of heart failure*. 2004; 6(4): p. 453-461.

249. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski N, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European heart journal*. 2006; 27(19): p. 2338-2345.
250. Tribouilloy C, Rusinaru D, Leborgne L, Peltier M, Massy Z, Slama M. Prognostic impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in diastolic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2008; 101(5): p. 639-644.
251. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003; 362(9386): p. 777-781.
252. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008; 94(5): p. 573-580.
253. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(23): p. 2456-2467.
254. Ahmed A, Rich MW, Zile M, Sanders PW, Patel K, Zhang Y, et al. Renin-angiotensin inhibition in diastolic heart failure and chronic kidney disease. *The American journal of medicine*. 2013; 126(2): p. 150-161.
255. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *Jama*. 2013; 309(8): p. 781-791.
256. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(15): p. 1383-1392.
257. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(15): p. 1330-1338.
258. Jacobshagen C, Belardinelli L, Hasenfuss G, Maier LS. Ranolazine for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: background, aims, and design of the RALI-DHF study. *Clinical cardiology*. 2011; 34(7): p. 426-432.

259. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012; 380(9851): p. 1387-1395.
260. Desai A. Current understanding of heart failure with preserved ejection fraction. *Current opinion in cardiology*. 2007; 22(6): p. 578-585.
261. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(11): p. 905-918.
262. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2009; 11(9): p. 855-862.
263. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure*. 2010; 16(6): p. e1-194.
264. World Health Organization. Scientific group on Nutritional Anaemias. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. 1968; 405.
265. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *Journal of Cardiac Failure*. 2004; 10(1): p. S1-S4.
266. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2002; 4(6): p. 681-686.
267. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *Journal of cardiac failure*. 2004; 10(1): p. S5-S9.
268. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107(2): p. 223-225.
269. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(11): p. 1780-1786.
270. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006; 113(7): p. 986-994.

271. Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Revista española de cardiología*. 2005; 58(1): p. 48-53.
272. Tang WW, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(5): p. 569-576.
273. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure results from Val-Heft. *Circulation*. 2005; 112(8): p. 1121-1127.
274. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 35(7): p. 1737-1744.
275. Kotecha D, Ngo K, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *American heart journal*. 2011; 161(5): p. 822-831.
276. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008; 117(4): p. 526-535.
277. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(1): p. 1210-1219.
278. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European heart journal*. 2010; 31(15): p. 1872-1880.
279. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2012; 14(4): p. 423-429.
280. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(25): p. 2436-2448.
281. Harrington AM, Ward PC, Kroft SH. Iron Deficiency Anemia, β -Thalassemia Minor, and Anemia of Chronic Disease A Morphologic Reappraisal. *American journal of clinical pathology*. 2008; 129(3): p. 466-471.

282. Romero AJ, Carbia CD, Ceballo MF, Diaz NB. [Red cell distribution width (RDW): its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias]. *Medicina*. 1998; 89(1): p. 17-22.
283. Förheçéc Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *American heart journal*. 2009; 158(4): p. 659-666.
284. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(1): p. 40-47.
285. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2008; 117(2): p. 163-168.
286. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European journal of heart failure*. 2009; 11(12): p. 1155-1162.
287. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost*. 2009; 102(3): p. 581-587.
288. Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, Meer P, Felker GM, Januzzi JL. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2010; 12(2): p. 129-136.
289. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Manzano-Fernández S, Fernández A, Garrido IP, Pastor-Perez F, et al. Red blood cell distribution width predicts new-onset anemia in heart failure patients. *International journal of cardiology*. 2012; 160(3): p. 196-200.
290. Quirós López R, García Alegría J, Martín Escalante MD, Trujillo Santos J, Villena Ruiz MA, Perea Milla E. Factores pronósticos y supervivencia a largo plazo tras el diagnóstico inicial de insuficiencia cardiaca. *Medicina Clínica*. 2012; 138(14): p. 602-608.
291. Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, Tsorlalis IK, Myles RC, Spooner R, et al. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2009; 11(12): p. 1152-1154.
292. Borné Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *European journal of heart failure*. 2011; 13(12): p. 1355-1361.

293. Horne BD, May HT, Muhlestein JB, Ronnow BS, Lappé DL, Renlund DG, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *The American journal of medicine*. 2009; 122(6): p. 550-558.
294. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of internal medicine*. 2009; 169(5): p. 515-523.
295. Perlstein TS, Weuve J, Pefefffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine*. 2009; 169(6): p. 588-594.
296. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010; 105(3): p. 312-317.
297. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 277(1): p. 103-108.
298. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *The American journal of cardiology*. 2011; 107(8): p. 1241-1245.
299. Braun E, Domany E, Kenig Y, Mazor Y, Makhoul BF, Azzam ZS. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Critical Care*. 2011; 15(4): p. R194-R309.
300. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2012; 109(1): p. 128-134.
301. Bessman D. What's an RDW? *American journal of clinical pathology*. 1981; 76(2): p. 242-243.
302. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *European heart journal*. 2005; 26(21): p. 2232-2237.
303. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(12): p. 2485-2489.
304. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovascular research*. 2007; 73(2): p. 298-309.

305. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young AM, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 2001; 103(16): p. 2055-2059.
306. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005; 20(2): p. 83-90.
307. de Gonzalo Calvo D, de Luxán Delgado B, Rodríguez González S, García Macia M, Suárez FM, Solano JJ, et al. Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach. *Cytokine*. 2012; 58(2): p. 193-198.
308. Pascual Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano Fernandez S, Sánchez Mas J, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *European journal of heart failure*. 2009; 11(9): p. 840-846.
309. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2010; 16(3): p. 230-238.
310. Bonaque JC, Pascual Figal DA, Manzano Fernandez S, González Cánovas C, Vidal A, Muñoz Esparza C, et al. El ancho de distribución eritrocitaria aporta valor pronóstico adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65(7): p. 606-612.
311. Cauthen CA, Tong W, Jain A, Tang WW. Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2012; 18(2): p. 14-152.
312. Olivares Jara M, Santas Olmeda E, Miñana Escrivá G, Palau Sampio P, Merlos Diaz P, Sanchis Foré J. Ancho de distribución eritrocitaria y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Medicina Clínica*. 2013; 140(10): p. 433-438.
313. McDonald K. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca: un reflejo de lo bueno y lo malo de la asistencia cardiovascular moderna. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 61(10): p. 1010-1012.
314. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure A scientific statement from the American Heart Association councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing, and high blood pressure research; Quality of care and outcomes research interdisciplinary working group; and functional genomics and translational biology interdisciplinary working group. *Circulation*. 2008; 117(19): p. 2544-2565.

315. Pita Fernandez S. Determinación del tamaño muestral. *Cadernos de atención primaria*. 1996; 3(3): p. 138-141.
316. INE. Instituto Nacional de Estadística. [Online]. [Consultado 15 -Septiembre -2015. Disponible en: HYPERLINK "http://www.ine.es/inebaseDYN/cp30321/cp_inicio.htm" http://www.ine.es/inebaseDYN/cp30321/cp_inicio.htm .
317. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 2013; 22(4): p. 193-278.
318. Perk J, De Backer G, Gholke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European heart journal*. 2012; 33(13): p. 1635-1701.
319. Lang RM, Badano LP, Mor Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28(1): p. 1-39 e14.
320. Sanders van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. 2015; 17(10): p. 1006-1014.
321. Uemura Y, Shibata R, Takemoto K, Uchikawa T, Koyasu M, Watanabe H, et al. Elevation of red blood cell distribution width during hospitalization predicts mortality in patients with acute decompensated heart failure. 2015.
322. Núñez J, Núñez E, Rizopoulos D, Miñana G, Bodí V, Bondanza L, et al. Red blood cell distribution width is longitudinally associated with mortality and anemia in heart failure patients. *Circulation Journal*. 2014; 78(2): p. 410-418.
323. Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M, et al. Clinical characteristics and medium-term prognosis of patients with heart failure and preserved systolic function. Do they differ in systolic dysfunction? *Revista Española de Cardiología*. 2003; 56(11): p. 1050-1056.
324. Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Castillo F, Jiménez Navarro M, Crespo M, et al. Diferencias en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada o deprimida en pacientes mayores de 70 años que toman bloqueadores beta. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65(1): p. 22-28.

325. Hernández G, Anguita M, Ojeda S, Durán C, Rodríguez A, Ruiz M, et al. Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada. Diferencias pronósticas según la etiología. *Revista Española de Cardiología*. 2006; 59(4): p. 346-351.
326. Shamagian LG, Roman AV, García Acuña JM, Ramos PM, Lamela AV, González Juanatey JR. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart*. 2006; 92(6): p. 780-784.
327. Adams KF, Mehra MR, Oren RM, O'Connor CM, Chiong JR, Ghali JK, et al. Prospective evaluation of the association between cardiac troponin T and markers of disturbed erythropoiesis in patients with heart failure. *American heart journal*. 2010; 160(6): p. 1142-1148.
328. Aung N, Ling HZ, Cheng AS, Aggarwal S, Flint J, Mendoca M, et al. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2013; 168(3): p. 1997-2002.
329. Lang RM, Badano LP, Mor Avi v, Afilalo J, Armstrong A, Enande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28(1): p. 1-39.
330. Pérez Martín A, de Ocaña LHS, Satué Bartolomé JA, Paraíso JCB, Gonzalo Pascua S, Marrero Francés J, et al. Ancho de distribución eritrocitaria como predictor de mortalidad tras el alta hospitalaria en mayores de 70 años. *Medicina Clínica*. 2014; 143(2): p. 49-56.
331. Jenei ZM, Förhecz Z, Gombos T, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z. Red cell distribution width as predictive marker in CHF: Testing of model performance by reclassification methods. *International journal of cardiology*. 2014; 174(3): p. 783-785.
332. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in Heart Failure A Community Perspective. *Circulation: Hear Failure*. 2008; 1(2): p. 91-97.
333. Galvao M, Kalman j, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Journal of cardiac failure*. 2006; 12(2): p. 100-107.
334. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Age- and gender related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF). *The American Journal of Cardiology*. 2009; 104(1): p. 107-115.

335. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Piña IL, Granger CB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2007; 115(24): p. 3111-3120.
336. Hsich EM, Grau Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. Sex differences in in-hospital mortality in acute decompensated heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *American heart journal*. 2012; 163(3): p. 430-437.
337. Lam CS, Carson PE, Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Komajda M, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the i-preserve trial. *Circulation: Heart Failure*. 2012; 5(5): p. 571-578.
338. Conde Martel A, Arkuch ME, Formiga F, Manzano Espinosa L, Aramburu Bodas O, González Franco A, et al. Gender-related differences in clinical profile and outcome of patients with heart failure. Results of the RICA Registry. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2015; 215(7): p. 363-370.
339. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, Massie BM, Zile MR, Carson PE, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *European Journal of Heart Failure*. 2015; 17(9): p. 925-935.
340. Fox MT, Jorde UP. Anemia, chronic heart failure, and the impact of male vs. female gender. *Congestive Heart Failure*. 2005; 11(3): p. 129-132.
341. Harkai KJ, Nuñez E, Humphrey JS, Turgut T, Shah M, Newman J. Does gender bias exist in the medical management of heart failure? *International journal of cardiology*. 2000; 75(1): p. 65-69.
342. Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, Khandheria BK, Seward JB, Pellikka PA. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(1): p. 129-135.
343. Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C, Ricci R, Tiberti G, Capasso JM, et al. Myocyte cellular hypertrophy and hyperplasia contribute to ventricular wall remodeling in anemia-induced cardiac hypertrophy in rats. *The American journal of pathology*. 1992; 141(1): p. 227.
344. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004; 110(2): p. 149-154.
345. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *The American journal of cardiology*. 2003; 92(5): p. 625-628.

346. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(11): p. 1933-1939.
347. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *American journal of medicine*. 2003; 114(2): p. 12-119.
348. Albitar S, Genin R, Fen Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998; 13(5): p. 1206-1210.
349. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *European heart journal*. 2006; 27(12): p. 1440-1446.
350. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, Demicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *European heart journal*. 2010; 31(23): p. 2897-2908.
351. Conard MW, Haddock CK, Poston WSC, Havranek E, McCullough P, Spertus J, et al. Impact of obesity on the health status of heart failure patients. *Journal of cardiac failure*. 2006; 12(9): p. 700-706.
352. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, González B, Mas D, Pascual T, et al. ¿ El índice de masa corporal influye en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca? *Revista española de cardiología*. 2007; 60(11): p. 1127-1134.
353. Cicoira M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *European journal of heart failure*. 2007; 9(4): p. 397-402.
354. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish h. The obesity paradox: fact or fiction? *The American journal of cardiology*. 2006; 9(7): p. 944-948.
355. Linssen G, Rienstra M, Jaarsma T, Voors AA, Gelder IC, Hillege HL, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2011; 13(10): p. 1111-1120.
356. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, et al. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *American heart journal*. 2010; 160(2): p. 308-314.

357. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *European journal of heart failure*. 2012; 14(3): p. 302-311.
358. Makhoul BF, Khourieh A, Kaplan M, Bahouth F, Aronson D, Azzam ZS. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *International journal of cardiology*. 2013; 167(4): p. 1412-1416.
359. Pérez Martín A, de Ocaña LHS, Satué Bartolomé JA, Paraíso JCB, Gonzalo Pascua S, Marrero Francés J, et al. Ancho de distribución eritrocitaria como predictor de mortalidad tras el alta hospitalaria en mayores de 70 años. *Medicina Clínica*. 2014; 143(2): p. 49-56.
360. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin Bd, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE*. 2014; 9(8): p. e104861.

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en el mundo.	2
Tabla 2. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España.	4
Tabla 3. Clasificación de la insuficiencia cardiaca aguda de la Sociedad Europea de Cardiología. (ESC 2008).	8
Tabla 4. Diagnóstico de insuficiencia cardiaca según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC 2012). 9	
Tabla 5. Causas subyacentes de insuficiencia cardiaca. Guía Práctica Clínica ESC 2012.	11
Tabla 6. Síntomas típicos y signos específicos para insuficiencia cardiaca. Guía Práctica Clínica ESC 2012.	15
Tabla 7. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.	15
Tabla 8. Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca según la New York Heart Association.	16
Tabla 9. Causas fisiológicas y patológicas de presencia de onda Q en el electrocardiograma.	19
Tabla 10. Sensibilidad y especificidad de los distintos test diagnósticos en insuficiencia cardiaca.	19
Tabla 11. Signos radiológicos de los diferentes estadios de la insuficiencia cardiaca.	20
Tabla 12. Clasificación de los patrones de llenado mitral según la alteración de los parámetros ecocardiográficos diastólicos.	34
Tabla 13. Principales ensayos clínicos del tratamiento con IECAS y ARA II en insuficiencia cardiaca... 52	
Tabla 14. Comparación de estudios con antagonistas de la aldosterona en insuficiencia cardiaca.	54
Tabla 15. Principales ensayos clínicos con betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca. 58	
Tabla 16. Resumen de Tratamiento en Insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada en las guías de práctica clínica internacionales.	92
Tabla 17. Distribución de la población de estudio según intervalos de edad.	119
Tabla 18. Presencia de factores de riesgo cardiovascular en la población global de estudio.	120
Tabla 19. Presencia de comorbilidad asociada en la población global de estudio.	121
Tabla 20. Hallazgos clínicos y exploratorios de cardiopatía en la población global de estudio.	121
Tabla 21. Dimensiones ecocardiográficas en la población global de estudio.	122
Tabla 22. Fracción de eyección en la población global de estudio.	122
Tabla 23. Alteración de la función diastólica en la población total de estudio.	122
Tabla 24. Parámetros analíticos en evolución en la población global del estudio.	123

Tabla 25. Parámetros analíticos de la población global en el momento diagnóstico (variables en las que no hubo seguimiento).....	123
Tabla 26. Ancho de distribución eritrocitaria en diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca en la población global de estudio.	124
Tabla 27. Tratamiento según grupo farmacológico en la población general de estudio.	125
Tabla 28. Tratamiento para la anemia en la población general de estudio.	126
Tabla 29. Clase funcional NYHA para el global de la muestra de estudio.	126
Tabla 30 .Eventos MACE en seguimiento en la población general.	127
Tabla 31.Precipitantes principales de ingreso por insuficiencia cardíaca en seguimiento.	127
Tabla 32. Mortalidad y supervivencia en el total de la muestra de estudio.	128
Tabla 33. Mortalidad por intervalos de seguimiento.....	129
Tabla 34. Factores de riesgo cardiovascular según sexo.....	132
Tabla 35. Presencia de comorbilidad clínica en hombres y mujeres.	134
Tabla 36. Dimensiones ecocardiográficas según sexo.	135
Tabla 37. Grado de alteración de la función diastólica según sexo.	135
Tabla 38. Parámetros analíticos en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardíaca según género.	136
Tabla 39. Parámetros analíticos en el seguimiento de la insuficiencia cardíaca según sexo.	137
Tabla 40. Estudio del ancho de distribución eritrocitaria en hombres y mujeres.	137
Tabla 41. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico por sexo.	138
Tabla 42. Parámetros pronósticos en seguimiento según sexo.....	139
Tabla 43. Factores de riesgo cardiovascular según presencia de anemia.....	140
Tabla 44. Comorbilidad clínica según presencia de anemia.	142
Tabla 45. Dimensiones ecocardiográficas según presencia de anemia.	143
Tabla 46. Grado de alteración de la función diastólica según presencia de anemia.	143
Tabla 47. Parámetros analíticos en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardíaca según presencia de anemia.	144
Tabla 48. Parámetros analíticos en el seguimiento de la insuficiencia cardíaca según presencia de anemia.	144

Tabla 49. Estudio del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con y sin anemia.	145
Tabla 50. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico según enfermedad anémica.	146
Tabla 51. Parámetros pronósticos según presencia de anemia.	146
Tabla 52. Eventos MACE y mortalidad en pacientes con y sin anemia.	147
Tabla 53. Factores de riesgo cardiovascular según presencia de eventos cardiovasculares.	148
Tabla 54. Comorbilidad clínica según presencia de eventos cardiovasculares.	150
Tabla 55. Dimensiones ecocardiográficas según presencia de eventos cardiovasculares.	151
Tabla 56. Eventos cardiovasculares y grado de alteración de la función diastólica.	151
Tabla 57. Parámetros analíticos en el momento diagnóstico de la insuficiencia cardiaca según presencia de eventos cardiovasculares.	152
Tabla 58. Parámetros analíticos en el seguimiento de la insuficiencia cardiaca según presencia de eventos cardiovasculares.	152
Tabla 59. Estudio del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con y sin eventos cardiovasculares.	153
Tabla 60. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico según presencia de eventos cardiovasculares.	154
Tabla 61. Parámetros pronósticos según presencia de eventos cardiovasculares.	154
Tabla 62. Factores de riesgo cardiovascular según punto de corte de ADE diagnóstico $\geq 15\%$	155
Tabla 63. Comorbilidad clínica según punto de corte ADE diagnóstico 15%.	157
Tabla 64. Dimensiones ecocardiográficas según punto de corte del ADE diagnóstico 15%.	158
Tabla 65. Grado de alteración de la función diastólica según punto de corte del ADE diagnóstico 15%.	158
Tabla 66. Parámetros analíticos en el momento diagnóstico según punto de corte del ADE en 15%.	159
Tabla 67. Parámetros analíticos en el seguimiento según punto de corte del ADE 15%.	159
Tabla 68. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico según según punto de corte del ADE diagnóstico en 15%.	160
Tabla 69. Parámetros pronósticos según punto de corte del ADE diagnóstico 15%.	161
Tabla 70. Eventos MACE y mortalidad según punto de corte del ADE diagnóstico 15%. Cálculo de Odds Ratio.	161

Tabla 71. Modelo multivariante para eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca).....	164
Tabla 72. Resumen de variables con resultado significativo en el análisis bivariante según mortalidad cardiovascular.	165
Tabla 73. Modelo multivariante para mortalidad cardiovascular.....	166
Tabla 74. Resumen de variables con resultado significativo en el análisis bivariante según mortalidad global.....	167
Tabla 75. Modelo multivariante para mortalidad global o por cualquier causa.....	168
Tabla 76. Resumen de variables con resultado significativo en el análisis bivariante según hospitalización por insuficiencia cardiaca.....	169
Tabla 77. Modelo multivariante para hospitalización por insuficiencia cardiaca.	170
Tabla 78. Cálculo de Razón de Riesgo para parámetros pronósticos en el grupo de ancho de distribución eritrocitaria mayor del 15%.	207
Tabla 79. Comparativo de estudios sobre valor pronóstico del ADE en insuficiencia cardiaca.	209

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Previsión de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en España en una década (2021)...	5
Figura 2. Número de defunciones por insuficiencia cardiaca según sexo y décadas (2010).	6
Figura 3. Causas precipitantes de insuficiencia cardiaca.	12
Figura 4. Estadios de insuficiencia cardiaca y tratamientos propuestos según American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/ AHA 2005) (modificado).	17
Figura 5. Tratamiento guiado por valores de péptido natriurético en pacientes con insuficiencia cardiaca.	31
Figura 6. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca. Guía Práctica Clínica ESC 2012 (modificado).....	39
Figura 7. Orientación terapéutica en la insuficiencia cardiaca según patrones hemodinámicos.	43
Figura 8. Algoritmo de tratamiento para la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida. Guía práctica clínica ESC 2012 (modificado)	78
Figura 9. Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.....	83
Figura 10. Distribución por sexo de la población de estudio.	118
Figura 11. Distribución de la población de estudio según intervalos de edad.....	119
Figura 12. Gráfico de precipitantes de ingreso para insuficiencia cardiaca.	127
Figura 13. Gráfico de causas de causas de mortalidad en la insuficiencia cardiaca.....	128
Figura 14. Gráficos de distribución de mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular según tiempo de seguimiento.	130
Figura 15. Gráfico de distribución de ingresos por insuficiencia cardiaca según intervalos de seguimiento.	131
Figura 16. Gráfico de distribución de factores de riesgo cardiovascular según sexo.....	133
Figura 17. Gráfico de distribución de comorbilidad clínica según género.	134
Figura 18. Gráfico de distribución de factores de riesgo cardiovascular según presencia de anemia.	141
Figura 19. Gráfico de distribución de comorbilidad clínica en pacientes anémicos y no anémicos. .	142
Figura 20. Gráfico de distribución de factores de riesgo cardiovascular según presencia de eventos cardiovasculares.....	149

Figura 21. Gráfico de distribución de comorbilidad clínica según presencia de eventos cardiovasculares.....	150
Figura 22. Gráfico de distribución de factores de riesgo cardiovascular según punto de corte del ADE 15%.	156
Figura 23. Gráfico de distribución de comorbilidad clínica según punto de corte del ADE en 15%... 157	
Figura 24. Correlación de Pearson entre hemoglobina y ancho de distribución eritrocitaria en seguimiento. Representación en nube de puntos.	162
Figura 25. Curva de Kaplan Meier de supervivencia acumulada según eventos cardiovasculares.....	171
Figura 26. Curva de Kaplan Meier de mortalidad acumulada según eventos cardiovasculares.	172
Figura 27. Distribución de valores del ADE diagnóstico según mortalidad cardiovascular. Diagrama de cajas.	173
Figura 28. Distribución de valores del ADE en seguimiento según mortalidad cardiovascular. Diagrama de cajas.	174