

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**Tendencias de mortalidad prematura por Insuficiencia Cardíaca
por Comunidades Autónomas en España, periodo 1999-2013**

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

Lidia Gómez Martínez

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:

Dr. Domingo Orozco Beltrán, Dra. Concepción Carratalá Munuera
y Dr. Vicente Bertomeu González.

San Juan de Alicante, 2017



D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad
Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “Tendencias de mortalidad prematura por Insuficiencia Cardíaca por Comunidades Autónomas en España, periodo 1999-2013” presentado por Dña. LIDIA GÓMEZ MARTÍNEZ bajo la dirección de la Dra. Dña. CONCHA CARRATALÁ MUNUERA y de los Dres. D. Domingo Orozco Beltrán y D. Vicente Bertomeu González.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 6 de Septiembre de 2017.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



Dña. Concepción Carratalá Munuera, D. Domingo Orozco
Beltrán y Vicente Bertomeu González, como Directores de Tesis
Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo “Tendencias de mortalidad prematura por Insuficiencia
cardíaca en España en el periodo 1999-2013” realizado por Dña. Lidia Gómez Martínez,
ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser
leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 7
de septiembre de 2017.

Fdo. Dra. Dña. Concepción Carratalá Munuera
Directora
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Domingo Orozco Beltrán Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Vicente Bertomeu González
Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



Este tiempo de preparación de mi tesis doctoral ha supuesto una etapa de dedicación, de empeño y de entrega, cuyos resultados han sido posibles gracias al apoyo de todos los que de alguna manera habeis estado presentes y me habeis acompañado. A todos os doy las gracias.

Especialmente:

A mi familia, sobre todo a mis padres y mi hermano, por estar siempre cerca y ser mi principal apoyo.

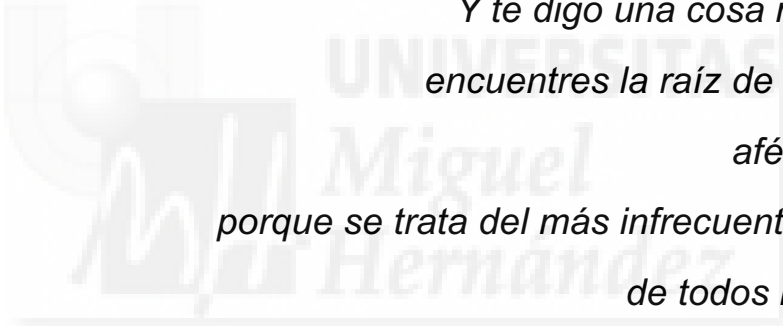
A mis amigos, a mi jefa, Elena Díaz, y al resto de mis compañeros. En general, a todos los que habeis estado a lo largo de estos meses acompañándome y haciendo que esta etapa fuese más fácil y llevadera. Habeis sido un gran apoyo para mí.

A Isabel Hervella, mi tutora durante mis años de residencia, por haberme iniciado en esta etapa y haber sido mi referente siempre.

A mis tutores de tesis, Domingo, Concha y Vicente, también a Jose Antonio, por su gran ayuda. Gracias por haber compartido conmigo vuestros conocimientos, por vuestra sencillez y cercanía, por haber estado siempre que os he necesitado y por orientarme a lo largo de todo este tiempo. He aprendido mucho de vosotros.

Gracias a todos.





*Y te digo una cosa más: donde
encuentres la raíz de una verdad
aférrate a ella,
porque se trata del más infrecuente y valioso
de todos los tesoros.*

Jorge Riechmann



ABREVIATURAS

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association.
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association.
ARA-II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
ARM	Antagonista del receptor de mineralocorticoides.
AVP	Años de vida perdidos.
BiPAP	Presión positiva con dos niveles de presión en la vía aérea.
BiVAD	Dispositivo de asistencia biventricular.
BNP	Péptido natriurético de tipo B.
BRI	Bloqueo de rama izquierda.
CHA ₂ DS ₂ -VAS _C	Insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer).
CCAA	Comunidades autónomas.
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea.
CV	Cardiovascular.
DAi	Dilatación de la aurícula izquierda.
DAI	Desfibrilador automático implantable.
DAVI	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda.
DAVD	Dispositivo de asistencia ventricular derecha.
DM	Diabetes mellitus.
EAC	Enfermedad arterial coronaria.
ECG	Electrocardiograma.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ERC	Enfermedad renal crónica.

ESC	Sociedad Europea de Cardiología.
ETE	Ecocardiografía transesofágica.
ETT	Ecocardiografía transtorácica.
FA	Fibrilación auricular.
FC	Frecuencia cardíaca.
FE	Fracción de eyección.
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
FV	Fibrilación ventricular.
HAS-BLED	Hipertensión, función renal/hepática anormal (1 punto cada una), ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos (>65 años), consumo concomitante de drogas o alcohol (1 punto cada uno).
H-ISDN	Hidralazina y dinitrato de isosorbida.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IC	Insuficiencia cardíaca.
IC-FEc	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada o preservada.
IC-FEm	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio.
IC-FEr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.
IECA	Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
IMC	Índice de masa corporal.
lpm	Latidos por minuto.
MS	Muerte súbita.
NT-proBNP	Fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral.
PN	Péptido natriurético.
NYHA	New York Heart Association.
PCV	Procedimientos cardiovasculares.
SCA	Síndrome coronario agudo.
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
TAE	Tasa de mortalidad ajustada por edad.

TMO	Tratamiento médico óptimo.
TRC	Terapia de resincronización cardíaca.
TV	Taquicardia ventricular.
UCC	Unidad de cuidados coronarios.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
VD	Ventrículo derecho.
VI	Ventrículo izquierdo.





ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	15
2.	INTRODUCCIÓN.....	19
3.	ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	21
3.1.	INSUFICIENCIA CARDIACA (DEFINICIÓN).....	21
	-IC anterógrada vs retrógrada.....	21
	-IC aguda vs crónica.....	22
	-IC izquierda vs derecha.....	22
	-IC sistólica vs diastólica.....	23
3.2.	CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	23
a.	SEGÚN LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VI.....	23
b.	SEGÚN LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS.....	24
	i. Clasificación de la NYHA.....	24
	ii. Clasificación de la ACCF/AHA.....	25
3.	ETIOLOGÍA.....	26
4.	FISIOPATOLOGÍA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	29
5.	DIAGNÓSTICO.....	34
	-Síntomas y signos.....	34
	-Pruebas complementarias.....	35

5.1.	DIAGNÓSTICO DE LA IC CON FEVI CONSERVADA.....	40
5.2.	DIAGNÓSTICO DE LA IC AGUDA.....	41
5.3.	OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS UTILIZADAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA IC.....	43
5.4.	FACTORES PRECIPITANTES O AGRAVANTES DE LA IC...46	
6.	TRATAMIENTO.....	47
6.1.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA IC CON FE REDUCIDA.....	47
6.2.	TRATAMIENTO DE LA IC CON FE PRESERVADA O EN RANGO MEDIO.....	71
7.	IC AGUDA.....	73
7.1.	PERFIL DEL PACIENTE CON IC AGUDA EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS.....	73
7.2.	TRATAMIENTO DE LA IC AGUDA.....	77
7.3.	OBJETIVOS DURANTE LAS DISTINTAS FASES DEL TRATAMIENTO DE LA IC AGUDA.....	93
8.	CONSULTAS ESPECÍFICAS DE IC.....	95
9.	REHABILITACIÓN CARDÍACA.....	97
10.	DIFERENCIAS ENTRE SEXOS EN LA IC.....	99
11.	EPIDEMIOLOGÍA.....	100
11.1.	PREVALENCIA.....	100
11.2.	INCIDENCIA.....	102
11.3.	MORTALIDAD.....	103
11.4.	COMORBILIDAD Y CARGA HOSPITALARIA.....	108
11.5.	HOSPITALIZACIONES EVITABLES.....	109

11.6. PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA DE LA IC.....	116
12. DEFINICIÓN DE MORTALIDAD PREMATURA.....	124
12.1. MORTALIDAD PREMATURA POR ECV.....	125
12.2. FACTORES DE RIESGO CV COMO FACTORES IMPLICADOS EN LA MORTALIDAD PREMATURA POR ECV.....	128
Tabaquismo.....	128
HTA.....	129
Diabetes Mellitus.....	131
Hipercolesterolemia.....	132
Obesidad.....	134
13. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD POR IC EN ESPAÑA.....	137
14. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	141
15. MATERIAL Y METODOS.....	145
16. RESULTADOS.....	153
17. DISCUSION.....	175
18. CONCLUSIONES.....	187
19. BIBLIOGRAFIA.....	191
20. ANEXO.....	235



RESUMEN





Introducción y objetivos: La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública de primer orden. La prevalencia aumenta con la edad. En España, existen diferencias considerables entre comunidades autónomas. Este estudio tiene como objetivo analizar las tendencias de mortalidad prematura por insuficiencia cardíaca entre 1999 y 2013 en España, por comunidades autónomas.

Métodos: Se ha analizado la mortalidad prematura por insuficiencia cardíaca en españoles residentes con rango de edad de 0 a 75 años, por comunidades autónomas, para los años 1999-2013, utilizando como fuente de datos el Instituto Nacional de Estadística. Se han calculado tasas de mortalidad ajustadas por edad y porcentaje de cambio medio anual de la mortalidad estimados por modelos de Poisson.

Resultados: La mortalidad prematura por insuficiencia cardíaca supone el 10.9% del total. En 2013, a nivel nacional la tasa ajustada por edad en varones fue 2.98 y en mujeres 1.29 defunciones por 100000 habitantes, produciéndose una reducción media anual significativa del 2.27% y 4.53%, respectivamente. En varones, la mayor reducción media anual tuvo lugar en Castilla La Mancha con un 6.30%. En Cantabria hubo un aumento medio significativo de la mortalidad con un 3.97%. En mujeres, la región, Navarra.-con la mayor reducción media anual de mortalidad fue Navarra con el 15.17%.

Conclusiones: Se observa un descenso generalizado medio de la mortalidad prematura por insuficiencia cardíaca, tanto a nivel nacional como por comunidades autónomas, siendo más acusado en mujeres que en hombres.



INTRODUCCIÓN





3. ESTADO ACTUAL DEL TEMA:

3.1. INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)

Según la guía de la ESC¹, la IC es un síndrome caracterizado por síntomas y signos típicos, causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional, que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en estrés. Esta disfunción provoca la incapacidad del corazón para bombear sangre en la cantidad necesaria para suplir los requerimientos metabólicos del organismo^{1,2,3}.

Antes de la manifestación de los síntomas, los pacientes pueden presentar anomalías cardíacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo), que son precursoras de la IC¹. Existen una serie de términos que permiten definir mejor la IC y que se describen a continuación²:

i. IC ANTERÓGRADA Y RETRÓGRADA

En la IC se produce, de forma retrógrada, una incapacidad de los ventrículos para vaciarse, aumentando las presiones en las aurículas y en el territorio venoso que drenan hacia el ventrículo afectado. La trasudación de fluidos desde el territorio capilar al intersticio provoca edema, que causa los síntomas, tanto en el territorio pulmonar como en el sistémico.

De forma anterógrada, debido a la incapacidad del corazón para mantener la perfusión adecuada de los órganos: en el riñón, se genera retención de agua y sodio; en el tejido del músculo esquelético, se produce

fatigabilidad, y en el cerebro, se puede producir disminución del nivel de conciencia. Ambos aspectos de la IC se dan simultáneamente. Los mecanismos compensadores van más dirigidos a mantener la perfusión tisular que a eliminar el edema. Así, los signos de la IC anterógrada son menos evidentes (sobre todo en las formas crónicas) y su diagnóstico pasa a menudo inadvertido².

ii. IC AGUDA Y CRÓNICA

La rapidez de instauración del fracaso cardíaco condiciona sus manifestaciones. Así, cuando un individuo presenta bruscamente una lesión anatómica o funcional cardíaca sin dar tiempo a la aparición de mecanismos compensadores, suelen aparecer síntomas severos de congestión (sobre todo el edema pulmonar agudo) o de hipoperfusión (shock cardiogénico), sin que se produzca la acumulación global de fluidos, el aumento de peso y la cardiomegalia característicos de las formas crónicas de IC. La forma más común de IC es la crónica, con ocasionales descompensaciones agudas².

iii. IC IZQUIERDA Y DERECHA

Se refiere a los cuadros en que la presentación clínica se debe sobre todo a la congestión del territorio venoso pulmonar (IC izquierda) o sistémico (IC derecha). En el primer caso, los síntomas dominantes serán: la disnea progresiva, la ortopnea, la tos de decúbito y la disnea paroxística nocturna. En la IC derecha predominan: la ingurgitación yugular, la hepatomegalia, la ascitis y los edemas².

vi. IC SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), manifestada por la dilatación de la cavidad y una baja fracción de eyección, es la causa más clásica de cardiopatía. Es común en pacientes con IC varones, de edad media, cuya cardiopatía tiene un origen isquémico. Sin embargo, tan frecuente como la situación anterior es la presencia de síntomas típicos de IC con una función sistólica del VI preservada, donde predominan los síntomas de disfunción diastólica, poniendo de manifiesto alteraciones en el llenado del VI, que suele presentar hipertrofia de paredes y cavidad del VI sin dilatar. En general, individuos de edad avanzada, con una alta proporción de mujeres y frecuente antecedente de hipertensión arterial².

3.2. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)

b. SEGÚN LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI)

IC con FE conservada (IC-FEc) son aquellos pacientes con FEVI normal, considerada como $>50\%$. Generalmente, estos pacientes no presentan dilatación del VI, pero en su lugar, normalmente tienen un aumento del grosor de la pared del VI o un aumento del tamaño de la aurícula izquierda como signo del aumento de las presiones de llenado. La mayoría tiene signos adicionales de capacidad de llenado o de succión del VI afectada (IC diastólica), que se considera como la causa más probable de IC en estos pacientes; aunque también pueden presentar leves anomalías de la función sistólica. Estos pacientes

presentarán síntomas de IC. Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases y en pacientes tratados con diuréticos. Además, presentarán péptidos natriuréticos elevados (BNP>35 pg/ml o NT-proBNP>125 pg/ml) y al menos un criterio adicional de los siguientes: enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAi) o disfunción diastólica¹.

IC con FE en rango medio (IC-FEm). Estos pacientes se caracterizan por presentar:

- FEVI comprendida entre el 40-49%.
- Síntomas y/o signos de IC, péptidos natriuréticos elevados, y
- al menos un criterio de los siguientes: enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAi) y/o disfunción diastólica.

IC con FE reducida (IC-FEr), son pacientes con FEVI <40% con disfunción sistólica y/o diastólica¹.

b. CLASIFICACIÓN DE LA IC SEGÚN LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS:

Para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio de los pacientes con IC se utiliza la **Clasificación funcional de la NYHA**^{1,3} que diferencia entre:

-Clase I: Sin limitación. Las actividades físicas habituales no causan disnea, cansancio o palpitaciones.

-Clase II: Ligera limitación de la actividad física. El paciente está bien en reposo, la actividad física habitual le causa disnea, cansancio, palpitaciones o angina.

-Clase III: Marcada limitación de la actividad física. Confortable en reposo. La actividad menor que la ordinaria le produce síntomas.

-Clase IV: Incapacidad de cualquier actividad física sin síntomas. Los síntomas están presentes incluso en reposo. Con cualquier actividad se incrementan.

La **clasificación de la ACCF/AHA³** describe las fases de desarrollo de la IC según los cambios estructurales y los síntomas. Estas guías proponen un esquema de clasificación o estadificación de la enfermedad con 4 categorías (A, B, C y D) basado en el carácter progresivo de esta enfermedad. Los estadios son:

-Estadio A: pacientes con factores de riesgo que predisponen al desarrollo de IC (p. ej., cardiopatía isquémica, hipertensión o diabetes) pero sin alteración de la función del VI ni hipertrofia o deformación de éste.

-Estadio B: pacientes asintomáticos pero con hipertrofia del VI y/o disfunción ventricular demostrada.

-Estadio C: pacientes con síntomas actuales o pasados de IC asociados con enfermedad estructural cardíaca.

-Estadio D: pacientes con IC refractaria.

Los grupos A y B corresponden a pacientes asintomáticos con múltiples factores de riesgo cardiovascular y/o con anomalías estructurales silentes que

podrían evolucionar a los estadios C y D. De ahí la importancia de actuar en estos grupos antes de que la clínica aparezca. En el grupo C se encuentran incluidos la inmensa mayoría de los pacientes con IC, mientras que en el D se incluye a un subgrupo de pacientes en los que podría estar indicado aplicar tratamientos más agresivos en función de sus características individuales. Es evidente que en los primeros estadios, especialmente el A, se incluye a un segmento muy amplio de la población. A efectos de cuantificar la magnitud de la enfermedad, ya sea a través de la mortalidad o de la morbilidad, nos estaremos refiriendo a los grupos C y D³.

La **Clasificación Killip**^{1,3} se puede utilizar para describir la gravedad de la enfermedad en un contexto clínico agudo después de un infarto de miocardio.

4.ETIOLOGÍA:

La identificación de una causa cardíaca subyacente es fundamental para el diagnóstico de la IC. Normalmente, la miocardiopatía es la causa de la disfunción ventricular sistólica o diastólica. No obstante, las anomalías de válvulas, pericardio, endocardio, ritmo cardíaco y conducción también pueden causar IC (y a menudo coexisten). Identificar el problema cardíaco subyacente también es crucial por razones terapéuticas, ya que permite instaurar el tratamiento específico de cada enfermedad. Además, algunos pacientes presentan varias enfermedades diferentes (cardiovasculares y no cardiovasculares) que interactúan entre sí y causan IC.

Las causas más frecuentes de IC en los países desarrollados son la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial, aunque existen otra gran variedad de etiologías que de forma aislada o conjunta pueden provocar este síndrome.

Tabla 1. Etiologías de la IC¹

Miocardio enfermo		
Enfermedad cardíaca isquémica	-Cicatriz miocárdica, -Aturdimiento/ hibernación miocárdica, -Enfermedad arterial coronaria epicárdica, -Microcirculación coronaria anormal, -Disfunción endotelial	
Daño tóxico	-Abuso de sustancias tóxicas de uso recreativo	Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos
	-Metales pesados	Cobre, hierro, plomo, cobalto
	-Medicación	Fármacos citostáticos (antraciclinas), fármacos inmunomoduladores (AC monoclonales, interferones como: trastuzumab, cetuximab), antidepresivos, antiarrítmicos, AINEs, anestésicos)
	-Radiación	
Daño inmunomediado e inflamatorio	Relacionado con infección	-Bacteriana, -por espiroquetas, -fúngica, -protozoica, -parasitaria (enfermedad de Chagas), -por raquitismo, -viral (VIH)
	No relacionado con infección	-Miocarditis linfocítica/de células gigantes, -Enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, artritis

		reumatoide, trastornos del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico), -Hipersensibilidad y -miocarditis eosinofílica (Churg-Strauss)
Infiltración	Relacionada con enfermedad maligna	Infiltraciones y metástasis directa
	No relacionada con enfermedad maligna	-Amiloidosis, -sarcoidosis, -Hemocromatosis, -Enfermedad de depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe), -enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Fabry)
Alteraciones metabólicas	Hormonales	-Enfermedades de tiroides y paratiroides, acromegalia, deficiencia de GH, hipercortisolemia, enfermedad de Conn, enfermedad de Addison, diabetes, síndrome metabólico, feocromocitoma, enfermedades relacionadas con la gestación y el parto.
	Nutricionales	-Deficiencias de tiaminas, carnitina-L, selenio, hierro, fosfatos, calcio, desnutrición compleja (malignidad, sida, anorexia nerviosa), obesidad.
Alteraciones genéticas	Diversas formas	Miocardiopatía hipertrófica, Miocardiopatía dilatada, VI no compactado, Miocardiopatía arritmogénica del VD, miocardiopatía restrictiva, distrofias musculares y laminopatías
Condiciones de carga anormales		
Hipertensión		
Defectos estructurales de	Adquiridos	Valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar

válvula o miocardio	Congénitos	Comunicación interauricular o interventricular
	Pericárdicas	Pericarditis constrictiva, derrame pericárdico
Enfermedades pericárdicas y endomiocárdicas	Endomiocárdicas	Síndrome hipereosinofílico, Fibrosis endomiocárdica, fibroelastosis endomiocárdica
		Anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fístula arteriovenosa, embarazo
Estados de gasto elevado		Anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fístula arteriovenosa, embarazo
Sobrecarga de volumen		Insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos iatrogénica
Arritmias		
Taquiarritmias		Arritmias auriculares y ventriculares
Bradiarritmias		Disfunciones del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción

5. FISIOPATOLOGÍA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La IC es el síndrome confluyente final de múltiples afecciones. Es el resultado de procesos adaptativos, no sólo estructurales sino también metabólicos, que se producen tras la acción de un agente (HTA, IAM...) que inicia y produce la agresión sobre el músculo cardíaco, y que, a pesar de que en ocasiones por sí mismo no se trate de una agresión importante, supone la puesta en marcha de una serie de mecanismos compensadores que actuarán durante periodos de tiempo muy prolongados de forma silente. Así, la remodelación miocárdica se producirá como respuesta adaptativa de los miocitos a la agresión, bien en forma de hipertrofia o de dilatación⁴. Este

proceso tendrá lugar de forma asintomática y silente hasta el momento en que los mecanismos de compensación son superados por la capacidad cardíaca de adaptación. A medida que se produce el descenso en el gasto cardíaco se activarán una serie de mecanismos compensatorios para mantenerlo durante un prolongado periodo de tiempo. Estos mecanismos son eficaces en un primer momento de la evolución; sin embargo, con el paso del tiempo, estos mismos pueden deteriorar la estructura cardíaca o dar lugar a nuevas complicaciones (Tabla 2)⁵. El primer mecanismo compensatorio se establece, según la ley de Frank Starling, aumentándose la precarga para permitir un mayor volumen residual y de la presión telediastólica ventricular, lo cual revertirá en mayor fuerza de contracción y mayor volumen eyectivo por latido. El aumento sostenido de estos parámetros puede producir fenómenos congestivos (disnea y edema pulmonar) así como la aparición de una hipertrofia miocárdica que es una respuesta adaptativa frente a una sobrecarga sostenida⁴.

Una vez que el corazón no puede ya garantizar un adecuado gasto cardíaco se activan procesos neurohormonales que estimulan al sistema simpático y al sistema renina-angiotensina-aldosterona, llevando esto a una distribución del flujo sanguíneo a expensas de mantener la presión arterial mediante un aumento en las resistencias periféricas, junto a un aumento de la actividad simpática. Todo ello conllevará con el tiempo a una disminución de la presión de perfusión renal que junto al aumento del tono simpático y la retención de sal estimularán a la mácula densa para producir renina, la cual, a través de los conocidos mecanismos del eje renina-angiotensina-aldosterona puede determinar que este mecanismo adaptativo concluya con una excesiva retención hidrosalina, alteraciones iónicas e incluso arritmias⁵.

Como compensación a esta activación aumentarán en la circulación varias moléculas vasodilatadoras, que incluyen:

1) Péptidos natriuréticos:

- a. Péptido endotelial o natriurético C,
- b. Péptido auricular (que se eleva cuando aumenta la presión de distensión en la aurícula derecha),
- c. Péptido natriurético cerebral (BNP) que se estimula por similar procedimiento pero a partir de las fibras ventriculares izquierdas.

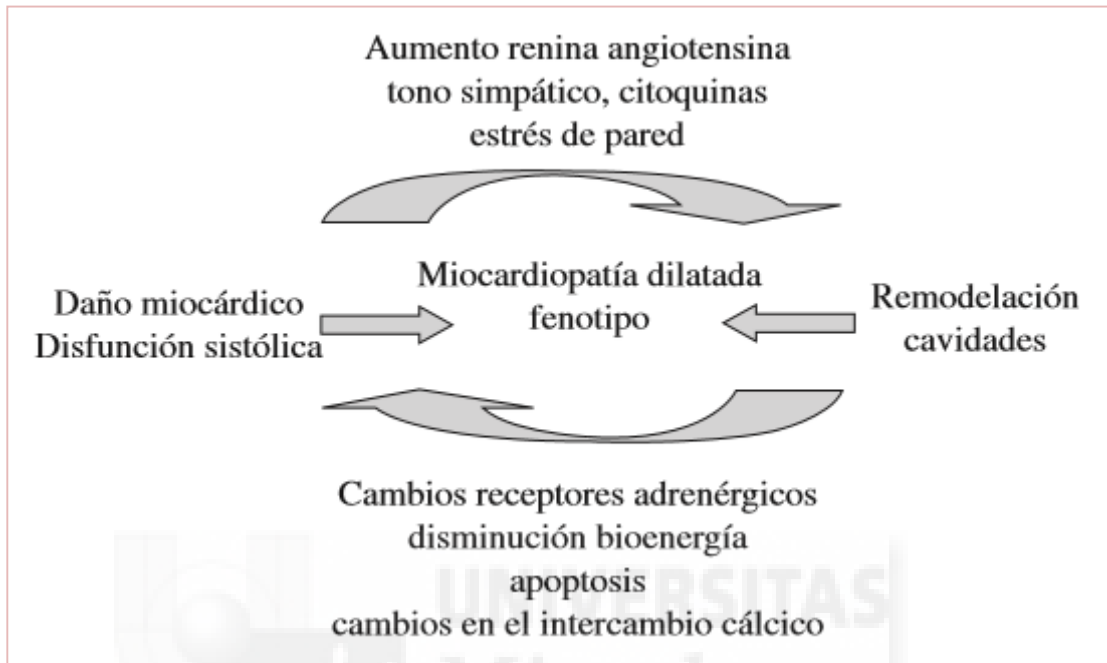
2) Prostaglandinas.

3) Óxido nítrico.

Estas moléculas producirán vasodilatación y natriuresis, contrarrestando así, la excesiva vasoconstricción resultante de la activación adrenérgica y del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁵.

De esta forma, el acúmulo de agua que se produce condiciona un empeoramiento de la IC y reduce el gasto cardíaco, debido a un aumento del volumen diastólico del ventrículo derecho. Además, y a consecuencia de la hipoperfusión, se produce un empeoramiento de la función renal, que también puede estar influenciado por la activación de los sistemas neurohumorales (produciéndose glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial). Se describe así el síndrome cardio-renal en sus tipos 1 (deterioro agudo de la función cardíaca que conduce a insuficiencia renal aguda) y 2 (deterioro crónico de la función cardíaca que conduce a insuficiencia renal crónica). En ambos casos, el deterioro de la función renal derivado del fallo cardíaco es un predictor independiente de mal pronóstico⁶.

Figura 1. Relación fisiopatológica entre remodelación ventricular y miocardiopatía dilatada⁶.



La transición de asintomático a sintomático se acompaña de la activación del sistema neurohormonal y citoquinas, produciéndose cambios en la arquitectura ventricular (remodelado ventricular). Pasado el tiempo, los propios mecanismos de adaptación acaban deteriorando la función ventricular de tal modo que la evolución natural de la enfermedad no es otra que el empeoramiento progresivo.

Tabla 2. Consecuencias inmediatas y tardías de los mecanismos de compensación más frecuentes puestos en marcha en las situaciones de IC⁵.

Mecanismos de compensación	Efecto precoz	Consecuencia tardía
-Retención de agua y sal	Aumenta la precarga	Congestión pulmonar
-Vasoconstricción	Mantiene presión de perfusión	Aumenta la disfunción de bomba, aumenta la energía necesaria
-Estimulación simpática	Aumenta la FC y eyección	Aumenta la energía consumida
-Activación de citosinas	Vasodilatación, antiapoptosis	Catabolismo musculoesquelético, deterioro de la función endotelial, compromiso de la contractilidad, remodelación ventricular
-Hipertrofia	Desarrollo de células	Deterioro y muerte de miocitos
-Densidad mitocondrial	Aumenta la extracción de energía	Déficit de energía
-Prolongación del potencial de acción		Aumenta la contractilidad y el consumo de energía
-Disminuye la densidad de receptores cálcicos		Compromete la relajación
-Aumento de colágeno	Retrasa la dilatación	Disminuye la relajación

Esta alteración en la geometría ventricular puede modificarse, con la aplicación de dispositivos de asistencia ventricular o de marcapasos de resincronización ventricular, al igual que con el uso de fármacos como los IECA o beta-bloqueantes; reduciendo los diámetros ventriculares, mejorando la relación presión-volumen y facilitando la dinámica ventricular⁵.

6. DIAGNÓSTICO

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas característicos de IC izquierda son: disnea progresiva de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna.

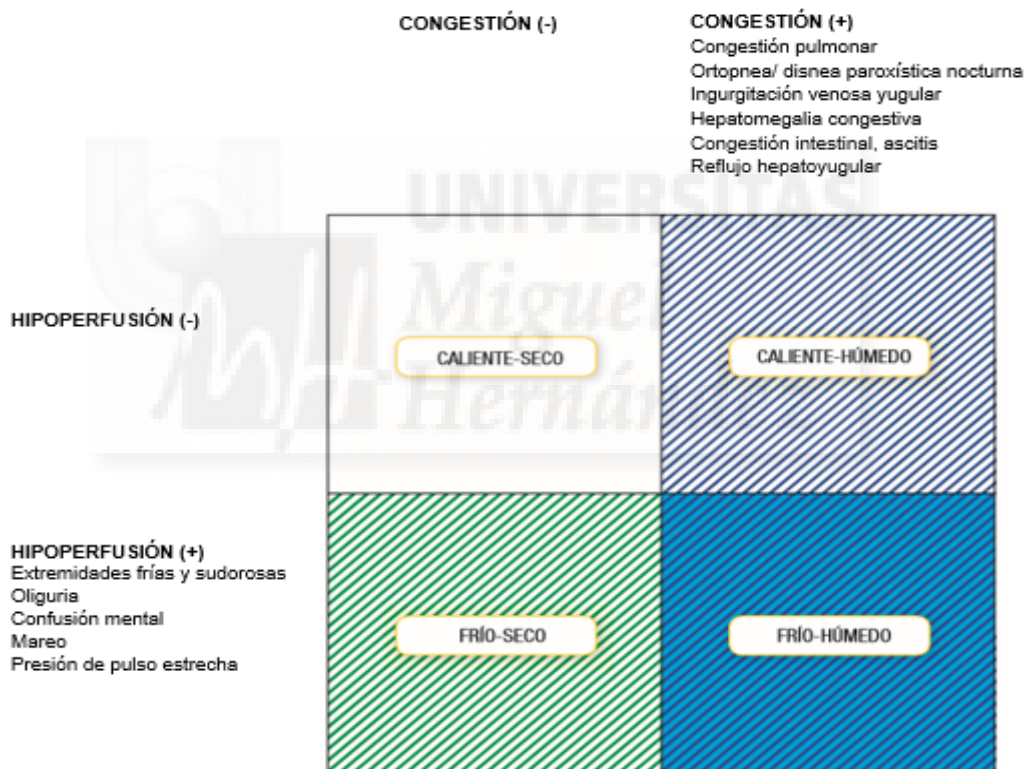
En la IC derecha, aparece un síndrome de congestión sistémica que se manifiesta como edemas, dolor en hipocondrio derecho (congestión hepática) y aumento del perímetro abdominal (ascitis). En fases avanzadas, el bajo gasto puede producir cuadros confusionales.

Tabla 3. Síntomas y signos de IC¹.

Síntomas	Signos
Típicos	Más específicos
Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Tolerancia al ejercicio disminuida Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio Inflamación de tobillos	Presión venosa yugular elevada Reflejo hepatoyugular Tercer sonido cardíaco (ritmo de galope) Impulso apical desplazado lateralmente
Menos típicos	Menos específicos
Tos nocturna Sibilancias Sensación de hinchazón Pérdida de apetito Confusión (especialmente en ancianos) Decaimiento Palpitaciones Mareo Síncope	Aumento de peso (> 2Kg/semana) Pérdida de peso (IC avanzada) Pérdida de tejido (caquexia) Soplo cardíaco Edema periférico (tobillos, sacro, escroto) Crepitantes pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural) Taquicardia Pulso irregular Taquipnea Respiración de Cheyne Stokes Hepatomegalia Ascitis Extremidades frías Oliguria Presión de pulso estrecha

En los casos de IC aguda la presencia de síntomas de congestión y/o hipoperfusión nos permitirá clasificar a los pacientes en cuatro perfiles de IC aguda descompensada, que nos permitirá instaurar el tratamiento adecuado (tal como se expondrá posteriormente).

Figura 2. Perfil clínico de los pacientes con IC aguda según la presencia/ausencia de congestión o hipoperfusión¹



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

ELECTROCARDIOGRAMA

Un ECG anormal aumenta la probabilidad del diagnóstico de IC, pero tiene una especificidad baja. La IC es poco probable en pacientes con un ECG normal, mostrando una sensibilidad del 89%. Algunas anomalías

en el ECG dan información sobre la etiología, como el infarto agudo de miocardio, y algunos hallazgos electrocardiográficos pueden proporcionar indicaciones para el tratamiento (anticoagulación para la FA, marcapasos para la bradicardia, TRC en caso del complejo QRS).

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los péptidos natriuréticos son un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar pero genéticamente distintas. Hasta el momento se han identificado 4 tipos de péptidos natriuréticos, de los cuales, los péptidos natriuréticos auricular (ANP) y cerebral (BNP) son de origen cardíaco y son los más útiles desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, las concentraciones plasmáticas circulantes de ANP, BNP y los fragmentos terminales de sus prohormonas (NT-proANP y NT-proBNP) están elevadas, debido a que el sistema hormonal cardíaco se activa al incrementarse el estiramiento de la pared. En sujetos normales, las concentraciones plasmáticas de BNP son más bajas que las de ANP. Sin embargo, el BNP y el NT-proBNP alcanzan proporciones mucho mayores en caso de enfermedad; por ello, el desarrollo clínico de estos marcadores ha alcanzado cotas más altas. Las concentraciones ventriculares de ARNm del BNP se incrementan de forma sustancial en respuesta a la sobrecarga cardíaca crónica. En pacientes con IC, la cantidad de BNP liberado es directamente proporcional a la expansión de volumen ventricular, la sobrecarga de presión y el estrés de la pared ventricular.

La elevación de péptidos natriuréticos ayuda a establecer un diagnóstico inicial de trabajo para identificar a los pacientes que requieren pruebas cardíacas adicionales. El límite superior de lo normal en el contexto no agudo para péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) es de 35 pg/ml y para la fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-pro-BNP) es de 125pg/ml; en el contexto agudo deben emplearse títulos más altos (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300pg/ml).

Los valores diagnósticos se aplican igualmente a la IC con FE reducida y a la IC con FE conservada, siendo más bajos en esta última.

Pueden elevarse por numerosas causas, cardiovasculares y no cardiovasculares, que reducen su capacidad diagnóstica en la IC. Entre ellas, la FA, la edad y la insuficiencia renal. Por otra parte, los títulos de PN pueden ser desproporcionadamente bajos en pacientes obesos. Así, el uso de PN se recomienda para descartar la IC, pero no para establecer el diagnóstico.

ECOCARDIOGRAFÍA

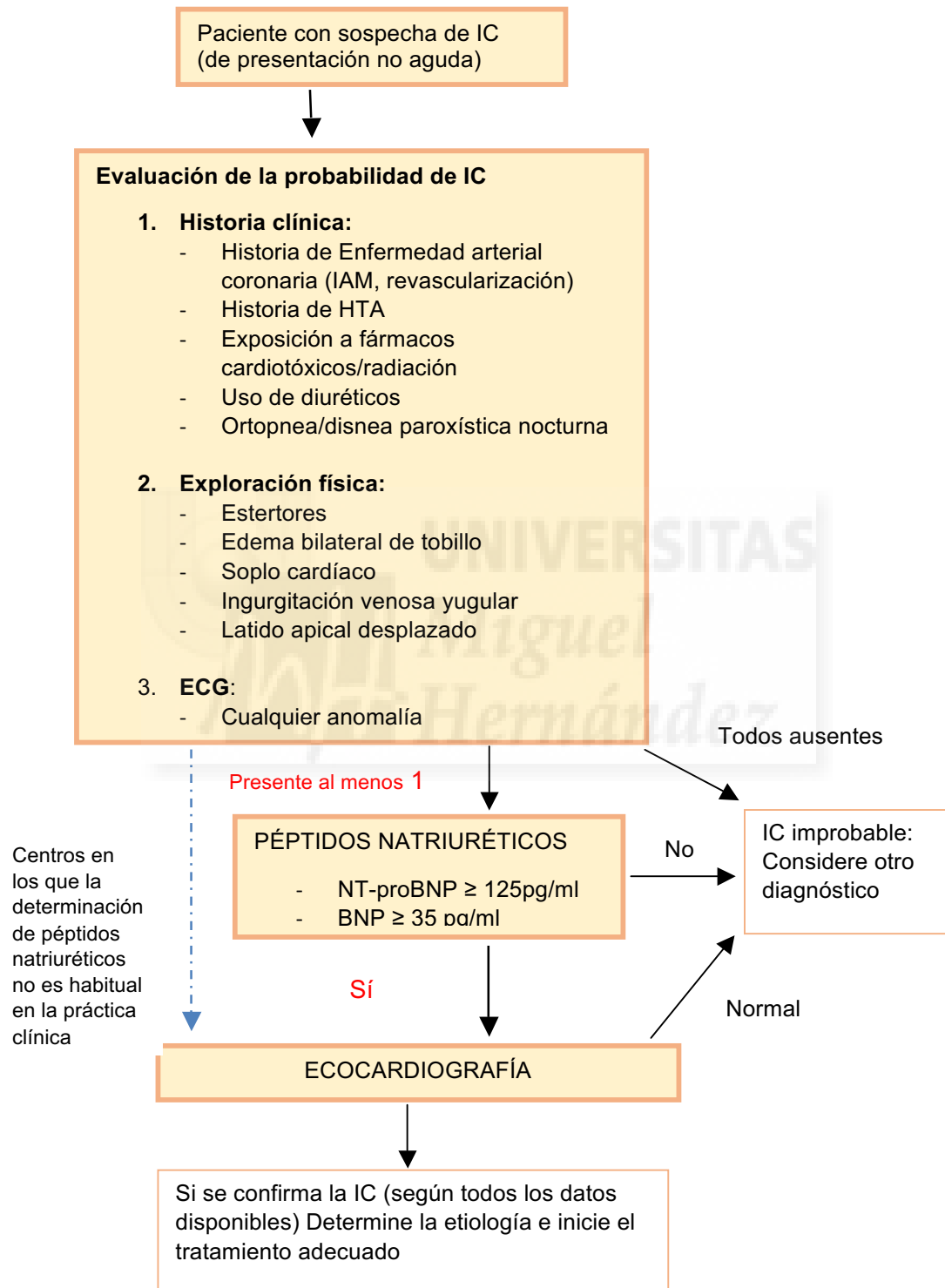
Es la prueba más útil y disponible para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de IC. Proporciona información inmediata sobre el volumen de las cámaras, la función sistólica y diastólica de los ventrículos, el grosor de la pared, la función valvular y la hipertensión pulmonar; permitiendo establecer el diagnóstico de IC con FE conservada, moderada o reducida. Además, la ecocardiografía es actualmente la única técnica de imagen que permite el diagnóstico de disfunción diastólica del VI, siendo ésta la anomalía fisiopatológica subyacente en la IC con FE conservada y

también en la IC con FE moderada, por esta razón identificarla es muy importante^{1,3}.

La ecocardiografía también se recomienda para la evaluación de valvulopatías e identificar a los candidatos a tratamiento corrector de las mismas. También para evaluar la estructura y la función miocárdica de sujetos que van a exponerse a un tratamiento que podría dañar el miocardio (quimioterapia).



Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la IC de presentación aguda¹.



Para los pacientes con síntomas o signos de IC que consultan por primera vez y de forma no urgente, se debe evaluar la probabilidad de IC mediante una historia clínica adecuada, registrando antecedentes de enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial, uso de diuréticos), síntomas de presentación, exploración física (p. ej., edema bilateral, presión venosa yugular elevada, desplazamiento de pulso apical) y ECG en reposo. Si todos estos elementos son normales, la IC es muy poco probable. Sin embargo, si uno de los elementos es anormal, se debe determinar la concentración plasmática de PN, si es posible, para identificar a los pacientes que requieren ecocardiografía (el ecocardiograma está indicado si el valor de PN es superior al umbral de exclusión o no se puede determinar los PN circulantes).

6.1 DIAGNÓSTICO DE LA IC CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA

El diagnóstico de la IC con FE conservada sigue siendo un reto. La FEVI es normal y los signos y síntomas de la IC suelen ser inespecíficos. Requiere las siguientes condiciones:

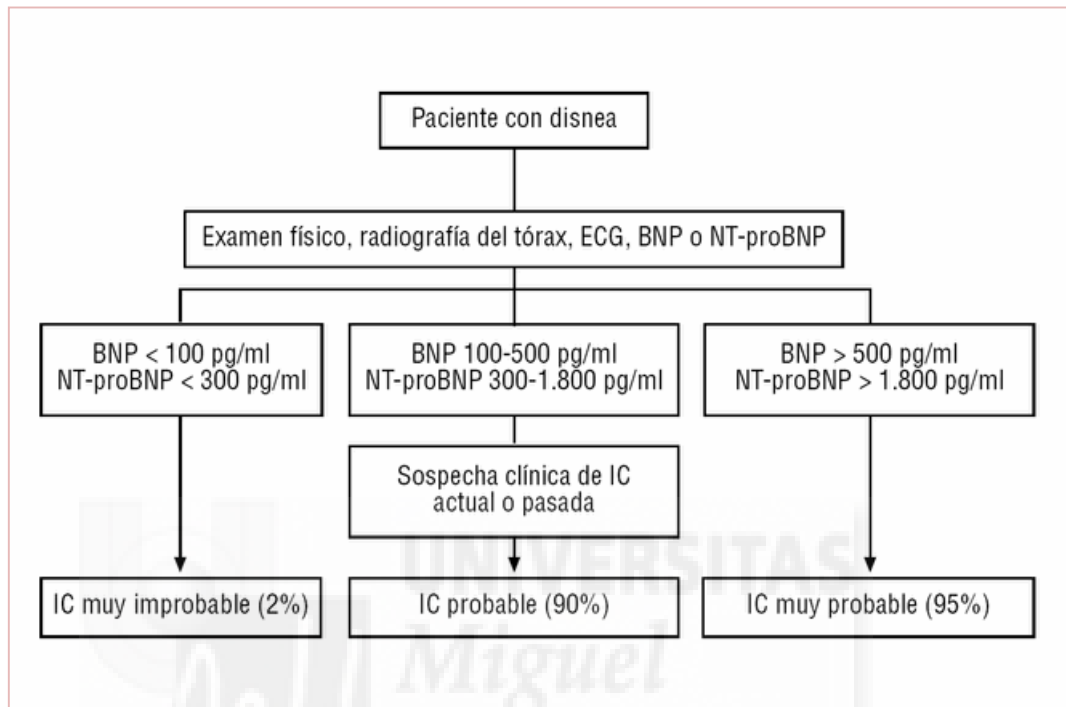
- Presencia de síntomas o signos de IC.
- Fracción de eyección conservada (FEVI > o igual al 50% o del 40-49% para la IC con FEVI moderada).
- Altas concentraciones de PN (BNP >35pg/ml o NT- proBNP >125pg/ml).
- Datos objetivos de otras alteraciones cardíacas funcionales (disfunción diastólica) o estructurales subyacentes (HVI o dilatación de la AI).

6.2. DIAGNÓSTICO DE LA IC AGUDA

Los síntomas típicos de IC (disnea, edemas o ganancia rápida de peso), como se ha comentado anteriormente, no son específicos de esta patología, pudiendo establecerse el diagnóstico diferencial con algunos casos de neumonía, embolismo pulmonar, enfermedad pulmonar crónica agudizada, o insuficiencia renal crónica agudizada.

La identificación de la IC aguda se basa en la anamnesis, la exploración física, la radiografía de tórax (que puede mostrar congestión o edema venoso pulmonar en pacientes con IC y ayuda a descartar una causa pulmonar alternativa para los síntomas y signos del paciente), el ECG y los niveles de péptidos natriuréticos. En los últimos años, y fundamentalmente tras la publicación del estudio Breathing Not Properly en 2001⁷, los biomarcadores han emergido como un complemento importante en los servicios de urgencias para establecer el diagnóstico de IC aguda (o descartarlo) de forma más rápida y precisa. En este estudio, que incluyó a 1586 pacientes atendidos en urgencias, un valor de péptido natriurético cerebral mayor de 100 pg/ml tuvo una precisión diagnóstica del 83%, y un valor menor de 50 tuvo un valor predictivo negativo del 96%. Actualmente, se utilizan siempre que es posible, como prueba inicial en la sospecha diagnóstica de IC. Además, las variaciones en los niveles de BNP o NT-proBNP se asocian con el pronóstico de la IC. Sin embargo, no está establecido que se deban utilizar para guiar el tratamiento⁸.

Figura 4. Algoritmo y valores de BNP y NT-proBNP recomendados para definir la actitud que se debe seguir ante un paciente que acude con disnea a urgencias hospitalarias⁸.



La disponibilidad de la ecocardiografía en el diagnóstico de la IC aguda, nos aporta además una información anatómica y funcional fundamental, descartando o confirmando con rapidez la presencia de taponamiento cardíaco, enfermedades valvulares, dilatación de ventrículo derecho, disfunción ventricular izquierda o trastornos de la contractilidad, y estimando la presión de la arteria pulmonar. La realización de ecocardiografía en la ICA se considera clase I con una evidencia C¹.

6.3. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS UTILIZADAS EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA IC

ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA

No es necesaria en la evaluación diagnóstica habitual de la IC. Sin embargo, puede ser útil en pacientes con enfermedad valvular, sospecha de disección aórtica, sospecha de endocarditis o cardiopatía congénita, y para descartar la presencia de trombos intracavitarios en pacientes con FA que requieren cardioversión. También puede utilizarse cuando el grado de enfermedad de las válvulas mitral o aórtica determinado por ETT no se corresponda con los síntomas del paciente.

ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS MEDIANTE EJERCICIO O FÁRMACOS

Se puede utilizar para identificar isquemia inducible o variabilidad miocárdica, y en algunos contextos clínicos en pacientes con enfermedad valvular (regurgitación mitral dinámica, estenosis aórtica con flujo bajo y gradiente bajo).

PRUEBA DE ESFUERZO

Se recomienda como parte de la evaluación para los pacientes candidatos a trasplante cardíaco y para asistencia mecánica circulatoria. También, se debe considerar para optimizar la prescripción de entrenamiento físico, para identificar la causa de la disnea no explicada, y para detectar isquemia miocárdica reversible.

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Es la técnica con mayor precisión para medir volúmenes, masa y FE de los ventrículos izquierdo y derecho. Es la mejor alternativa de imagen cardíaca para pacientes con enfermedad cardíaca congénita compleja. Es la técnica de imagen preferida para evaluar la fibrosis miocárdica mediante realce tardío de gadolinio y mapeo T₁, y puede ser útil para establecer la etiología de la IC. Así, permite diferenciar el origen isquémico o no isquémico de la IC y visualizar la fibrosis miocárdica o el tejido cicatricial. Además, permite caracterizar el tejido miocárdico de la miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Chagas, miocardiopatía de Fabry y hemocromatosis.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) Y VENTRICULOGRAFÍA CON RADIONUCLEÓTIDOS

Puede ser útil para la valoración de la isquemia y la viabilidad miocárdica. Además, la gammagrafía con ácido propano 1,2 dicarboxínico 3,3 difosfono puede ser útil para la detección de la amiloidosis cardíaca por transtiretina.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Sola o combinada con TAC, puede ser útil para valorar la isquemia y la viabilidad miocárdica. Las limitaciones de esta técnica son la escasa disponibilidad, la exposición a la radiación y los costes.

ANGIOGRAFÍA CORONARIA

Está recomendada para pacientes con IC que sufren angina de pecho refractaria a tratamiento médico, siempre que el paciente sea candidato a revascularización coronaria. También se recomienda para pacientes con historia de arritmia ventricular sintomática o parada cardíaca recuperada.

CATETERISMO DE CORAZÓN DERECHO CON CATÉTER ARTERIAL PULMONAR

Se recomienda para pacientes con IC grave evaluados para trasplante cardíaco o asistencia mecánica circulatoria.

Se debe considerar también en pacientes con hipertensión pulmonar probable diagnosticada mediante ecocardiografía, a efectos de confirmar su presencia y su reversibilidad antes de la corrección de la enfermedad cardíaca estructural o valvular.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CARDÍACA

Su uso principal consiste en la visualización no invasiva de la anatomía coronaria de los pacientes con IC y una probabilidad pretest baja-intermedia de enfermedad arterial coronaria. También en pacientes con resultados ambiguos en la prueba de estrés no invasiva, para excluir el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, siempre que no haya contraindicaciones.

PRUEBAS GENÉTICAS EN LA IC

Se considera el asesoramiento genético para pacientes con miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada idiopática y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. La miocardiopatía restrictiva y las miocardiopatías aisladas no compactadas también pueden tener origen genético, por lo que se debe considerar el diagnóstico genético.

7. FACTORES PRECIPITANTES O AGRAVANTES DE IC

Los factores desencadenantes no causan por sí solos la IC, pero pueden influir en pacientes previamente asintomáticos o como agravantes en pacientes sintomáticos. Estos son:

- Incumplimiento terapéutico (dieta, fármacos).
- Fármacos cardiodepresores (betabloqueantes, antiarrítmicos, calcioantagonistas).
- Aumento de las demandas metabólicas (anemia, fiebre, ejercicio, hipertiroidismo, embarazo, estrés).
- Embolismo pulmonar.
- Infarto agudo de miocardio.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Endocarditis infecciosa, miocarditis.

-Enfermedades intercurrentes (insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, entre otras).

8. TRATAMIENTO

8.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA IC CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con IC son: mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida, prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, junto con los antagonistas de los receptores de mineralcorticoides/aldosterona y los betabloqueantes, mejoran la supervivencia de los pacientes con IC con FE reducida. Por ello, se recomienda tratar a estos pacientes desde el diagnóstico, salvo contraindicaciones o intolerancia¹.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Los IECA disminuyen la resistencia vascular periférica total y promueven la natriuresis, sin apenas causar cambios en la frecuencia cardíaca. En pacientes con IC congestiva los IECA inducen una vasodilatación venosa y arterial. La vasodilatación venosa aumenta la capacitancia venosa periférica, reduce la presión auricular derecha, la presión arterial pulmonar, la presión capilar pulmonar, y el volumen y presión de llenado ventricular izquierdo, lo que produce un alivio rápido de la congestión pulmonar. Además, mejoran la relajación y la distensibilidad cardíacas de manera

aguda y su uso a largo plazo reduce la hipertrofia y la presión sanguínea en la hipertensión⁹.

Se ha demostrado que los IECA reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC con FE reducida^{10,11,12,13}.

El estudio CONSENSUS¹³, evaluó la influencia de enalapril en el pronóstico de pacientes con IC congestiva grave (clase IV de la NYHA). Comparó enalapril a dosis de 2,5 a 40 mg por día frente a placebo, mostrando una reducción de la mortalidad al año del seguimiento del 31% en el grupo de enalapril. Además, se observó una mejora significativa en la clase funcional de la NYHA en el grupo de enalapril, junto con una reducción en el tamaño del corazón y un requerimiento reducido de otros medicamentos para la IC.

En un estudio publicado por Garg et al.¹⁰ en 1995, que pretendía evaluar el efecto de los IECA sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC congestiva sintomática, se evidenció una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad total y de las hospitalizaciones por IC congestiva. Se observaron beneficios similares con varios IECA, aunque los datos se basaron principalmente en enalapril, captopril, ramipril, quinapril y lisinopril. Los pacientes con la FE más baja parecían tener el mayor beneficio.

El estudio SOLVD¹², también evaluó el efecto de enalapril sobre la mortalidad y la hospitalización en pacientes con IC crónica y FEVI menor o igual al 35%. Los pacientes que recibieron tratamiento convencional para la IC fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo (n = 1284) o enalapril (n = 1285) a dosis de 2,5 a 20 mg por día. El 90% de los

pacientes tenían clase funcional II-III de la NYHA. La adición de enalapril a la terapia convencional redujo significativamente la mortalidad y hospitalizaciones por IC en pacientes con IC congestiva crónica y FE reducida.

En el estudio AIRE¹⁴ y en el TRACE¹⁵ se valoró el efecto del tratamiento con un IECA en pacientes con clínica de IC desarrollada tras un IAM. El estudio AIRE utilizó ramipril a dosis de 5 mg dos veces al día, apreciándose una reducción de la mortalidad por todas las causas del 27%¹⁴. El estudio TRACE empleó trandolapril a dosis de 4 mg/día en pacientes con FEVI \leq 35% tras un IAM con resultados similares.

El efecto de los IECA también se ha documentado en pacientes con daño miocárdico sin síntomas de IC. Así, en un estudio en el que se utilizó enalapril en pacientes con disfunción sistólica del VI (FEVI \leq 35%) asintomáticos, con un seguimiento medio de 34,4 meses, se apreció una reducción del 20% en el número de muertes y de ingresos por IC. El estudio SAVE¹⁶, valoró el efecto de captopril frente a placebo en pacientes con disfunción sistólica del VI (FEVI \leq 40%) tras un IAM, sin clínica de IC, y demostró una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 19%, una reducción del 37% del riesgo de desarrollar IC severa y del 22% de hospitalizaciones por IC.

Según la guía de la ESC¹, los IECA se deben iniciar en todos los pacientes con IC y FEVI < 40%. Forman parte del tratamiento de primera línea (junto con betabloqueantes y ARM) para pacientes con IC en clase II-III de la NYHA. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible en el curso de

la enfermedad, para reducir el riesgo de IC, hospitalizaciones por IC y muerte¹.

La dosis de IECA debe aumentarse hasta alcanzar la dosis máxima tolerada con el fin de conseguir una adecuada inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹.

En el estudio ATLAS, Packer et al¹¹ pretendieron comparar los efectos sobre la morbilidad y mortalidad del tratamiento con lisinopril a dosis altas frente a dosis bajas. Para ello, se asignaron al azar 3164 pacientes con IC en Clase II-IV de la NYHA y una FEVI \leq 30%, que recibieron tratamiento con dosis bajas (2.5 a 5.0 mg diarios, n = 1596) o dosis altas (35 mg diarios, n = 1568) de lisinopril, durante 39 a 58 meses, continuando además, el tratamiento de base para la IC. En comparación con el grupo de dosis bajas, los pacientes que fueron tratados con dosis altas de lisinopril presentaron una reducción del riesgo de muerte no significativa del 8%, pero un riesgo significativamente menor del 12% de muerte u hospitalización por cualquier motivo. Además, se evidenció un 24% menos de hospitalizaciones por IC en este grupo de pacientes. Este estudio mostró que los pacientes con IC no deben mantenerse con dosis muy bajas de un inhibidor de la ECA (a menos que sean las únicas tolerables) y sugieren que la diferencia en la eficacia entre las dosis intermedias y altas de un IECA (si lo hay) es probable que sea muy pequeña.

BETABLOQUEANTES:

Los betabloqueantes reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC con FE reducida asintomáticos a pesar del tratamiento con IECA y, en la

mayoría de los casos, un diurético, pero no se han realizado estudios en pacientes descompensados^{1,17,18,19,20}.

En el estudio MERIT-HF¹⁷ se estudiaron los efectos de metoprolol sobre la mortalidad, la hospitalización, los síntomas y la calidad de vida en pacientes con IC con FE < o igual del 40% y clase NYHA II-IV, y se evidenció una reducción del 34% de la mortalidad por todas las causas y una reducción del 38% en el riesgo de mortalidad cardiovascular, del 41% en el riesgo de muerte súbita y del 49% en muerte por agravamiento de la IC.

El estudio COPERNICUS¹⁸ demostró el beneficio pronóstico del carvedilol en pacientes con IC avanzada y con una FEVI < 25%. Prácticamente la totalidad de los pacientes tomaba diuréticos, el 97% tomaba un IECA o un ARA II y en torno al 65% digoxina. En este estudio se evidenció una reducción del 35% de la mortalidad por todas las causas y una reducción del 24% en la variable combinada de mortalidad por todas las causas y hospitalización por IC. El análisis por subgrupos mostró que este beneficio sobre la mortalidad se mantenía tanto en miocardiopatía dilatada isquémica como no isquémica, y tanto en pacientes con una hospitalización reciente como en aquellos que no la habían sufrido.

En el estudio CAPRICORN²⁰ se evidenció que el beneficio del carvedilol también se extiende a los pacientes con disfunción sistólica del VI (FEVI ≤ 40%) tras un IAM. La adición de carvedilol supuso una disminución de la mortalidad por cualquier causa del 20% y de la mortalidad cardiovascular de un 21,4%, sin observarse diferencias en el objetivo primario combinado de muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardiovascular.

En el estudio CIBIS-II²¹ se incluyeron 2647 pacientes sintomáticos, con clase funcional de la NYHA III-IV, con FEVI \leq 35%. Estos pacientes recibieron terapia estándar con diuréticos y IECAS o ARA-II. Se les administró de forma aleatoria bisoprolol 1,25 mg o placebo, aumentando progresivamente el fármaco hasta un máximo de 10 mg al día. El estudio se detuvo tempranamente, después del segundo análisis intermedio, porque bisoprolol mostró un beneficio de mortalidad significativo, con una reducción del 34% de la mortalidad por todas las causas.

El estudio SENIORS¹⁹ se realizó para evaluar los efectos de nebivolol, en pacientes mayores de 70 años, independientemente de la fracción de eyección, con antecedentes de IC con ingreso hospitalario por esta causa en el año anterior o FE \leq 35%. Se incluyeron 1067 pacientes en el grupo tratado con nebivolol (de 1,25 mg a 10 mg una vez al día) y 1061 pacientes en el grupo de placebo. Este estudio mostró una reducción del 14% en la variable combinada de mortalidad por todas las causas y hospitalización cardiovascular. Se evidenció que el nebivolol es un tratamiento eficaz y bien tolerado en ancianos con IC.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MINERALCORTICOIDES/ALDOSTERONA (ARM)

Los ARM (espironolactona y eplerenona) bloquean los receptores que fijan la aldosterona y, con diferente grado de afinidad, otros receptores de hormonas esteroideas (ej., corticoides, andrógenos).

En el estudio RALES²² se comparó espironolactona frente a placebo en un total de 1663 pacientes que presentaban una FEVI \leq 35%, clase NYHA

III-IV al ingreso y NYHA IV en los últimos 6 meses. El ensayo se interrumpió precozmente, después de un período medio de seguimiento de 24 meses, porque un análisis provisional determinó que la espironolactona era eficaz. Este estudio mostró una reducción del 30% en la mortalidad por todas las causas y una reducción del 35% en la tasa de hospitalización cardíaca. Además, los pacientes que recibieron espironolactona tuvieron una mejoría significativa en los síntomas de la IC, evaluados en base a la clase funcional de la NYHA.

El estudio EMPHASIS-HF²³ comparó eplerenona frente a placebo en un total de 2737 pacientes con IC en clase II de la NYHA y una FE \leq 35% para recibir eplerenona (hasta 50 mg al día) o placebo, además de su tratamiento de base. El ensayo se detuvo después de un período medio de seguimiento de 21 meses; ya que se apreció una reducción del 37% en la variable combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización cardiovascular. Una reducción del 24% en la mortalidad por todas las causas y del 24% en la mortalidad cardiovascular. Además, mostró una reducción del 42% en la tasa de hospitalización por IC.

Por tanto, se recomienda espironolactona o eplerenona para todo paciente con IC con FE reducida sintomático (a pesar del tratamiento con un IECA y un beta bloqueante) y FEVI \leq 35%, para mejorar los síntomas, reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y reducir la mortalidad^{1,20,22}.

INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA Y NEPRILISINA (SACUBITRIL/VALSARTAN)

Estos fármacos actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema de las endopeptidasas neutras. Con la inhibición de la neprilisina, se ralentiza la degradación de péptidos natriuréticos, bradiquinina, y adrenomedulina, incrementando los niveles de estas sustancias y contrarrestando la sobreactivación neurohormonal y aumentando de esta forma la diuresis, la natriuresis, la relajación miocárdica y el anti-remodelado. La inhibición combinada del sistema renina-angiotensina y neprilisina ha demostrado tener efectos superiores a cualquier aproximación individual en estudios experimentales. Se evidenció que la asociación de IECA y neprilisina se asociaba a un mayor número de casos de angioedema. Así, el LCZ696, que consiste en el inhibidor de neprilisina que se llama sacubitril (AHU377) y el ARA-II valsartan, fue diseñado para minimizar el riesgo de angioedema serio. En pequeños ensayos con pacientes hipertensos e IC preservada, se había visto que LCZ696 (sacubitril/valsartan) tenía efectos hemodinámicos y neurohormonales que eran mayores que los del ARAII sólo²⁴.

El estudio PARADIGM-HF²⁵ publicado en 2014, comparó el inhibidor de la angiotensina-neprilisina LCZ696 con enalapril en pacientes con IC con una FE reducida. En este ensayo doble ciego, se asignó aleatoriamente 8442 pacientes con IC de clase NYHA II, III o IV, una FEVI \leq al 40% (que fue cambiada al 35% o menos por una enmienda al protocolo) y se requirió a los pacientes que tuvieran un nivel de BNP \leq 150 pg/ml (o al menos 100 pg/ml si hubieran sido hospitalizados por IC en los

12 meses previos); además de un NT-proBNP \geq 600 pg/ml. Estos pacientes fueron asignados para recibir LCZ696 (en dosis de 200 mg dos veces al día) o enalapril (en dosis de 10 mg dos veces al día), además de continuar con su tratamiento basal. El ensayo se detuvo de forma temprana, de acuerdo con reglas preespecificadas, después de un seguimiento medio de 27 meses, porque se evidenció un beneficio abrumador en los pacientes tratados con LCZ696. Se mostró una reducción del 20% de la variable combinada de muerte por causas cardiovasculares o primer ingreso por IC; una reducción del 16% en la mortalidad por todas las causas y del 20% en la mortalidad cardiovascular. También una reducción del 21% de la tasa de hospitalización por IC. Al compararlo con el enalapril, LCZ696 redujo el riesgo de hospitalización por IC en un 21% ($P < 0,001$) y disminuyó los síntomas y limitaciones físicas de la IC.

Por todo ello, se recomienda sacubitril-valsartan para sustituir a los IECA en pacientes ambulatorios con IC con FE reducida que siguen sintomáticos a pesar de recibir el tratamiento médico óptimo.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA- II)

En pacientes con IC con FE reducida han mostrado ser un tratamiento efectivo tanto en pacientes que presentan intolerancia a IECA o como tratamiento alternativo a estos. El estudio Val-HeFT²⁶ entre otros, aportó resultados negativos en cuanto a aumento de la mortalidad y morbilidad al combinar ambos tipos de fármacos; sobre todo, si el paciente

recibe también tratamiento con betabloqueantes. Por ello, la combinación IECA-ARA II no parece una propuesta terapéutica plenamente aceptada.

En pacientes con intolerancia a IECA, en los que se administran ARA-II como alternativa, se ha demostrado una reducción de la mortalidad y la morbilidad, tal como se observó en estudios como:

- el HEAAL²⁷, que fue un ensayo doble ciego, realizado en 30 países, incluyendo 3846 pacientes con IC, en clase II-IV de la NYHA, con FEVI \leq 40% e intolerancia a IECA. Los pacientes se asignaron de forma aleatoria al grupo que recibía losartan 150 mg o 50 mg diarios. Se evidenció que losartan a dosis de 150 mg al día redujo la tasa de muerte en pacientes con IC con FE reducida e intolerancia a los IECA, en comparación con losartan 50 mg al día.

- el CHARM Alternative²⁸, que comparó candesartan frente a placebo en 2028 pacientes con IC sintomática, con FEVI \leq al 40%, NYHA II-IV y que no recibían IECA por intolerancia previa. En él se evidenció una reducción del 23% en la variable combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC.

- el Val-HeFT²⁶, incluyó un total de 5010 pacientes con IC en clase II, III o IV de la NYHA que fueron asignados al azar para recibir 160 mg de valsartan o placebo dos veces al día. Mostró que la mortalidad por todas las causas fue similar en ambos grupos; con una reducción del 13% de la variable combinada de muerte por todas las causas, parada cardíaca reanimada o ingreso por IC.

Sin embargo, en los estudios donde se compararon ARA-II frente a IECA (entre ellos el ELITE II²⁹ y el OPTIMAAL³⁰, que compararon losartan frente a captopril) se evidencia una ausencia de diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los dos grupos de estudio.

Además, en un metaanálisis publicado en Enero de 2016³¹ que pretendía evaluar los efectos del tratamiento de la IC en pacientes con FEVI deprimida recomendado por las guías de práctica clínica (tanto la European Society of Cardiology¹ como la American College of Cardiology Foundation and American Heart Association en 2013³), se evidenció que los ARA-II reducen de forma significativa el riesgo de muerte, con una reducción del 14% y el riesgo de hospitalización en un 24-37%.

INHIBIDOR DEL CANAL I_f:

IVABRADINA

Este fármaco ralentiza la FC inhibiendo el canal I_f en el nódulo sinusal, por lo que sólo se debe emplear en pacientes en ritmo sinusal. Regula de forma exclusiva la FC. No modifica la contractilidad miocárdica ni la conducción intracardiaca, incluso en pacientes con función sistólica alterada.

El estudio SHIFT³² comparó ivabradina frente a placebo. Fue un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, doble-ciego, de grupos paralelos. El estudio incluyó a 6558 pacientes, en ritmo sinusal con una FC en reposo \geq 70 lpm, medida en un ECG de 12 derivaciones. La presencia de IC crónica

sintomática de 4 o más semanas de duración, una hospitalización previa por empeoramiento de la IC en los últimos 12 meses, y una FEVI \leq 35%, fueron otros de los criterios de inclusión. Se aceptó cualquier causa de IC aparte de cardiopatías congénitas o enfermedad valvular primaria severa. La duración media del seguimiento fue de 22,9 meses. Se evidenció una reducción del 18% de la variable combinada de mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC. Además, se mostró una reducción del 26% de la tasa de hospitalización por IC y una reducción del 26% de la tasa de muertes relacionadas con la IC.

Posteriormente, en otro estudio publicado en 2013³³ sobre los resultados de los pacientes tratados con ivabradina en el estudio SHIFT³², se evidenció que el efecto de la ivabradina es mayor en los pacientes con FC \geq 75 lpm, alcanzándose frecuencias cardíacas menores de 60 lpm o una reducción del ritmo cardíaco en $>$ 10 lpm, que se asocia a una mayor reducción del riesgo de hospitalización y de mortalidad por IC.

Según la guía de la ESC¹, la ivabradina está indicada en pacientes con IC estable sintomática (NYHA II-IV) y FEVI $<$ 35%, en ritmo sinusal y con FC en reposo \geq a 70 lpm a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de IECA (o ARA-II), un betabloqueante y un ARM.

COMBINACIÓN DE HIDRALAZINA Y DINITRATO DE ISOSORBIDA

No existen pruebas claras que apoyen el uso de un tratamiento combinado a dosis fijas para todos los pacientes con IC con FE reducida. La evidencia clínica de esta combinación es escasa y procede de un

estudio relativamente pequeño en el que se incluyó sólo a varones y se realizó antes de que los IECA o los betabloqueantes se emplearan para el tratamiento de la IC. Posteriormente, un estudio realizado en 1050 pacientes de raza negra³⁴, mostró que la adición de la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida al tratamiento convencional (IECA, betabloqueante y ARM) reduce la mortalidad y las hospitalizaciones por IC en los pacientes con IC con FE reducida y NYHA II-IV.

No obstante, se puede considerar esta combinación en pacientes con IC con FE reducida sintomáticos que no pueden tolerar los IECA y los ARA-II (o los tienen contraindicados) para reducir la mortalidad^{1,3}.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA IC CON FE REDUCIDA MEDIANTE DISPOSITIVOS DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

Gran parte de las muertes de pacientes con IC, especialmente aquellos con síntomas leves, ocurren de modo súbito e inesperado. El DAI es efectivo para la prevención de la bradicardia y la corrección de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Puede ser utilizado, tanto en prevención secundaria de muerte súbita cardíaca como en prevención primaria^{1,3}.

En prevención secundaria, se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas de los pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular causante de

inestabilidad hemodinámica y tienen una esperanza de vida > 1 año en buen estado funcional³⁵.

En el año 2000, en un metaanálisis publicado por Connolly et al^{1,36}, se revisaron 3 ensayos clínicos, comparando el tratamiento con DAI versus tratamiento farmacológico con amiodarona en pacientes con antecedente de arritmia ventricular maligna. Se evidenció una reducción del 28% en el riesgo relativo de muerte en pacientes tratados con el DAI con una reducción del 50% de la mortalidad por arritmia ventricular maligna.

En prevención primaria, se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas de los pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) y FEVI $\leq 35\%$ pese a recibir tratamiento médico óptimo durante \geq de 3 meses, siempre que su esperanza de vida sea significativamente $>$ de 1 año en buen estado funcional, y que además tengan:

- Cardiopatía isquémica (excepto si han sufrido un IM en los últimos 40 días).
- Miocardiopatía dilatada.

En un estudio publicado en 2005 por Bardy et al^{1,37}, donde se comparaba el tratamiento con DAI frente a tratamiento con amiodarona, se asignaron al azar 2521 pacientes con IC en clase II o III de la NYHA y una FEVI $\leq 35\%$ y tratamiento convencional. Se mostró que la terapia con DAI reducía la mortalidad general en un 23% sin evidenciarse un efecto favorable sobre la supervivencia en el tratamiento con amiodarona.

TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

La terapia de resincronización (TRC), sobre todo tras la publicación del estudio CARE-HF³⁸, se ha afianzado de forma definitiva como tratamiento eficaz en la IC avanzada, cuando hay asincronía y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo³⁹. En este estudio, tras una media de seguimiento de 29,4 meses se demostró que, en esos pacientes, la TRC reduce de forma significativa no sólo la morbilidad, sino también la mortalidad. Los beneficios fueron similares en la miocardiopatía dilatada y la isquémica. En los pacientes tratados con TRC se obtuvo una reducción del riesgo de muerte del 36% comparado con el grupo que sólo recibió tratamiento médico ($p < 0,002$). Así mismo, también se han constatado los beneficios de esta terapia sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con síntomas leves, moderados o severos de IC y con disfunción del VI, que están en ritmo sinusal y tienen un QRS prolongado. Estos beneficios se mantienen a medio plazo, de tal forma que, la mejora en la función del VI en los meses posteriores a la implantación de la terapia de resincronización se relaciona con un mejor pronóstico¹⁸.

En un metaanálisis publicado en Enero de 2016³¹ que pretendía evaluar los efectos del tratamiento de la IC en pacientes con FEVI deprimida recomendado por las guías de práctica clínica, se evidenció que la terapia de resincronización cardíaca reduce de forma significativa el riesgo de muerte en un 20%. Además, demostró que la TRC reduce el riesgo de hospitalización con una reducción de hasta el 36%³¹.

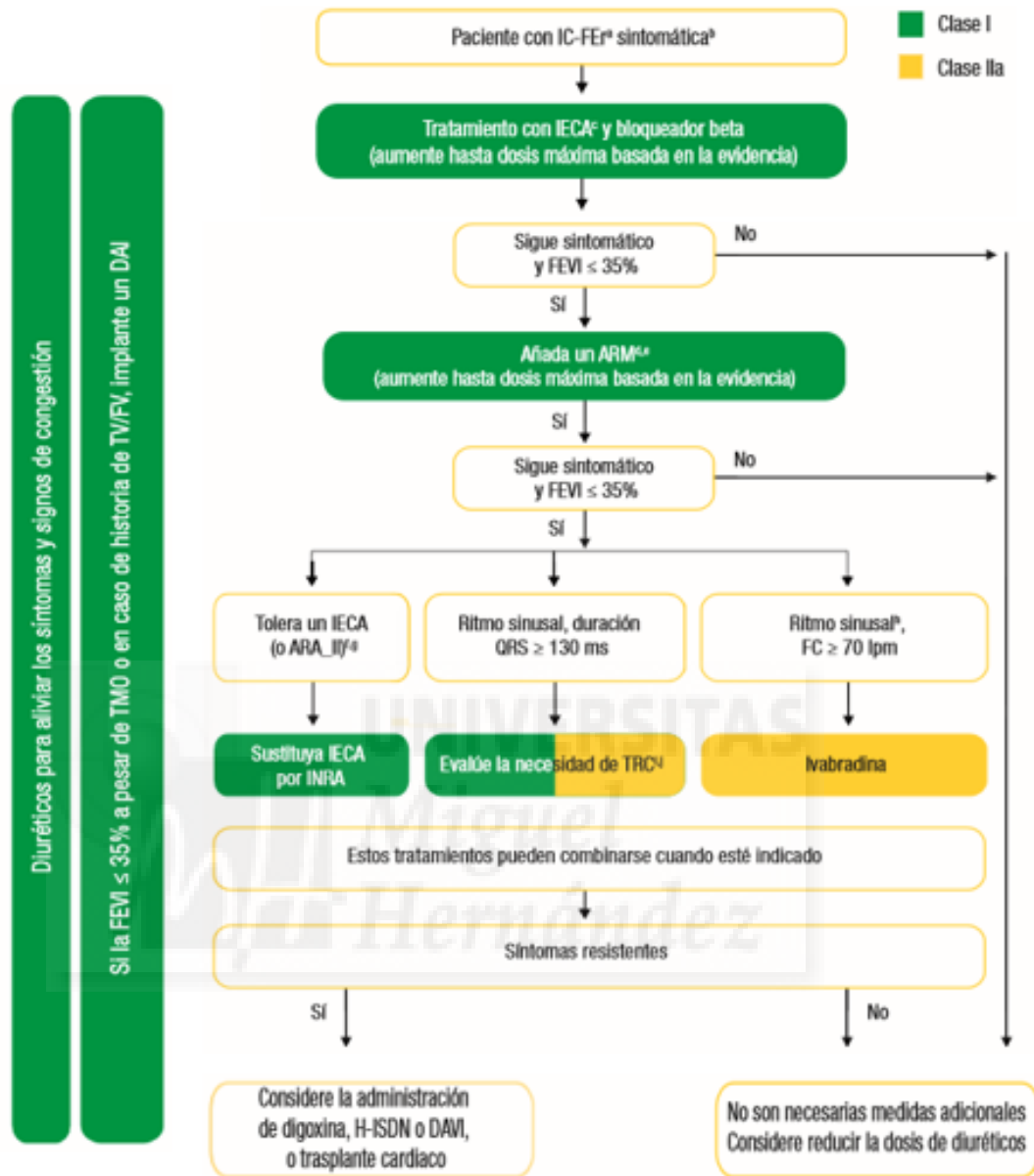


Figura 5. Algoritmo de tratamiento para pacientes con IC sintomática y FE reducida¹. Revsa el numero de esta figura creo que sera la 5

*El color verde indica una recomendación de clase I; el amarillo indica una recomendación de clase IIa.

- a) IC-FE^a: FEVl < 40%.
- b) Sintomático: NYHA II-IV.
- c) En caso de intolerancia o contraindicación a IECA, utilice un ARN-II.
- d) En caso de intolerancia o contraindicación a ARM, utilice un ARN-II.
- e) Con ingreso hospitalario por IC en los últimos 6 meses o con péptidos natriuréticos elevados (BNP > 250 pg/ml o NT-proBNP > 500pg/ml en varones y 750 pg/ml en mujeres).
- f) Con péptidos natriuréticos plasmáticos elevados (BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP plasmático ≥ 600 pg/ml) u hospitalización por IC en los últimos 12 meses con BNP plasmático ≥100pg/ml o NT-proBNP plasmático ≥ 400 pg/ml.
- g) En dosis equivalentes a Enalapril 10mg/12h.
- h) Con un ingreso por IC en el año anterior.
- i) LA TRC está recomendada si QRS ≥ 130ms y BRI (en ritmo sinusal).
- j) Se debe considerar la TRC si QRS ≥ 130ms sin BRI (en ritmo sinusal) o en pacientes con FA siempre que se disponga de captura biventricular (decisión individualizada).

OTROS TRATAMIENTOS CON BENEFICIOS MÁS INCIERTOS EN PACIENTES SINTOMÁTICOS CON IC Y FE REDUCIDA:

DIGOXINA:

Se puede considerar la administración de digoxina en pacientes en ritmo sinusal con IC con FE reducida sintomática para reducir el riesgo de hospitalización (tanto por todas las causas como por IC), aunque su efecto adicional al del tratamiento con betabloqueantes no se ha demostrado.

En el estudio DIG⁴⁰ se estudió el efecto de la digoxina sobre la mortalidad y la hospitalización. El estudio incluyó a 6800 pacientes con IC en clase funcional de la NYHA II-III y una FEVI < o igual al 45%. En el grupo que recibió tratamiento con digoxina, no se observó una disminución de la mortalidad respecto al placebo pero sí que se evidenció una reducción del número de hospitalizaciones totales y de hospitalizaciones por empeoramiento de la IC.

En un metaanálisis³¹ publicado en Enero de 2016 que pretendía evaluar los efectos del tratamiento de la IC en pacientes con FEVI deprimida recomendado por las guías de práctica clínica, la digoxina sólo mostró una reducción significativa del riesgo de hospitalización por IC, sin evidenciar disminución del riesgo de mortalidad^{1,3,31}.

Los efectos de la digoxina en pacientes con IC con FE reducida y FA no se han estudiado en ensayos clínicos aleatorios. Según los datos aportados por dos metaanálisis^{41,42} publicados en 2015, el uso de digoxina se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con FA, independientemente de la IC concomitante. Otro metaanálisis sobre

estudios sin distribución aleatoria mostró, por el contrario, que la digoxina no tiene efectos perjudiciales en la mortalidad de los pacientes con FA e IC concomitantes, que en su mayoría tenían IC con FE reducida⁴³.

Por tanto, en pacientes con IC y FA, la digoxina puede ser útil para reducir la frecuencia ventricular rápida, pero dada la controversia existente, que pone de manifiesto un riesgo potencial de complicaciones (mortalidad y hospitalización por IC), sólo se recomienda el tratamiento con digoxina cuando no se puedan aplicar otras opciones terapéuticas^{1,40,44}.

TRATAMIENTOS NO RECOMENDADOS (BENEFICIO NO DEMOSTRADO) PARA PACIENTES SINTOMÁTICOS CON IC Y FE REDUCIDA:

ESTATINAS

Es conocido el efecto beneficioso del tratamiento con estatinas en la prevención primaria y secundaria de la IC. Sin embargo, se ha estudiado el efecto del tratamiento con estatinas en la mortalidad de pacientes con IC, encontrándose resultados dispares. En 2009, Jordán et al.⁴⁵ estudiaron a 3.162 pacientes con este diagnóstico, incluidos en el registro BADAPIC. Los pacientes con estatinas eran con mayor frecuencia varones y tenían mayor prevalencia de factores de riesgo, cardiopatía isquémica y disfunción sistólica ($p < 0,001$). Se observó que el tratamiento con estatinas tuvo un valor predictivo independiente favorable sobre la mortalidad. La supervivencia fue mejor en estos pacientes (del 75 frente al 68%; $p < 0,001$) a los 3 años de seguimiento. Sin embargo, estos resultados contrastan con

la ausencia de efectos favorables observada en el estudio CORONA⁴⁶ y en el GISSI-HF⁴⁷. En estos ensayos clínicos, randomizados y doble ciego, se incluyeron pacientes diagnosticados de IC, y se aleatorizó a los pacientes para recibir 10 mg de rosuvastatina o placebo. No hubo diferencias significativas respecto a placebo en el objetivo principal (muerte cardiovascular). Por ello, a pesar de las evidencias de los estudios observacionales y del registro BADAPIC^{48,49}, en la actualidad no puede sustentarse la utilidad de las estatinas en el tratamiento habitual de la IC.

ANTICOAGULANTES ORALES Y TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE:

En los pacientes con IC con fibrilación auricular, se recomienda la anticoagulación oral siempre que esté indicada, valorando las puntuaciones en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, para determinar la relación riesgo-beneficio de la anticoagulación oral (prevención de tromboembolismo versus riesgo de sangrado) según estudios publicados en 2012 y 2015^{50,51,52}.

En los pacientes con IC con FEVI reducida que están en ritmo sinusal no hay evidencia de un beneficio global de los antagonistas de la vitamina K sobre la mortalidad, existiendo con estos, mayor riesgo de hemorragia mayor⁵³. A pesar de la posibilidad de una reducción de los episodios de ictus isquémico, actualmente no existe evidencia que justifique que el tratamiento con un anticoagulante oral reduzca la morbimortalidad respecto a placebo o AAS^{50,51,52}.

Tampoco existen pruebas de los beneficios del tratamiento antiagregante (incluido el AAS) en pacientes con IC sin enfermedad arterial coronaria subyacente. Además, se asocia a un riesgo importante de sangrado gastrointestinal, especialmente en pacientes mayores¹.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN LA IC CON FEVI REDUCIDA

ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA

En los pacientes con IC crónica o aguda a los que no se puede estabilizar con tratamiento farmacológico, se puede emplear sistemas de asistencia mecánica circulatoria (AMC) para descargar el ventrículo debilitado y mantener una perfusión orgánica suficiente. Existen varios dispositivos de asistencia mecánica circulatoria (soporte vital extracorpóreo, oxigenador extracorpóreo de membrana, dispositivo de asistencia biventricular y dispositivo de asistencia ventricular izquierda).

Indicaciones:

-A los pacientes en shock cardiogénico agudo, se les puede tratar inicialmente y a corto plazo con AMC, con soporte vital extracorpóreo u oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO), hasta lograr la estabilización hemodinámica mientras se planifica una terapia más definitiva. La evidencia sobre los beneficios de la AMC percutánea temporal en pacientes que no responden al tratamiento estándar, incluidos los inotropos, es escasa. En un metaanálisis⁵⁴ de tres ensayos clínicos aleatorizados que compararon la AMC percutánea frente al balón de contrapulsación intraaórtico en un total de 100 pacientes en

shock cardiogénico, la AMC pareció segura y obtuvo mejores resultados hemodinámicos, pero no mejoró la mortalidad a los 30 días y se asoció con más complicaciones hemorrágicas⁵⁴. En el estudio PROTECT II⁵⁵, aleatorizado en pacientes de alto riesgo con disfunción del VI, no hubo diferencias en la incidencia de complicaciones adversas a los 30 días entre los pacientes tratados con balón de contrapulsación intraaórtico y los tratados con un dispositivo de asistencia hemodinámica⁵⁵. Con base a estos resultados no se puede recomendar la AMC percutánea como tratamiento de eficacia probada para el shock cardiogénico agudo. Sin embargo, en pacientes seleccionados puede servir como puente al tratamiento definitivo^{1,3}.

-Así también, se utilizará DAVI o BiVAD, para mantener con vida al paciente, que tiene un alto riesgo de muerte antes del trasplante, hasta que haya disponible un donante de órganos.

-Para mejorar la función de órganos vitales (normalmente DAVI) y conseguir que un paciente no apto para trasplante lo sea.

-Se utilizará la AMC (típicamente el DAVI) para mantener con vida al paciente hasta que la función cardíaca se recupere lo suficiente para retirar la AMC.

-También se utilizará el DAVI como terapia alternativa al trasplante para pacientes con IC terminal no aptos para trasplante o que se encuentran largo tiempo en lista de espera para el mismo. Según Trivedi et al⁵⁶, los pacientes en lista de espera tratados con DAVI tienen mayor supervivencia. Cada vez más se considera que los dispositivos de AMC,

especialmente el DAVI, son una alternativa al trasplante cardíaco. Inicialmente, los DAVI se desarrollaron para uso a corto plazo como puente a tratamiento, pero actualmente se utilizan durante meses o años como tratamiento permanente o de destino para pacientes que se enfrentan a una larga espera hasta el trasplante.

Tabla 4. Pacientes potencialmente elegibles para implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda¹.

Pacientes con síntomas graves de duración > 2 meses a pesar de tratamiento óptimo con fármacos y dispositivos y más de uno de los siguientes factores:
- FEVI < 25% y consumo de O₂ < 12ml/Kg/min si se ha medido.
- Al menos 3 hospitalizaciones por IC en los últimos 12 meses sin una causa precipitante obvia.
- Dependencia de tratamiento inotrópico i.v.
- Disfunción progresiva de órganos vitales (deterioro de la función renal o hepática) debido a perfusión reducida y no a presiones inadecuadas de llenado ventricular (Presión de enclavamiento pulmonar ≥ 20mmHg y PAS ≤ 80-90 mmHg o índice cardíaco ≤ 2 l/min/m²).
- Ausencia de disfunción ventricular derecha grave junto con regurgitación tricuspídea grave.

TRASPLANTE CARDÍACO

El trasplante cardíaco es un tratamiento aceptado para la IC en fase terminal. Aunque nunca se han realizado estudios aleatorizados, hay consenso en que el trasplante, siempre que se apliquen criterios de selección adecuados, mejora significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la reincorporación laboral, comparado con el tratamiento convencional.

Pacientes subsidiarios de trasplante cardíaco¹:

- Aquellos que presentan IC terminal, síntomas graves y pronóstico desfavorable sin otras alternativas de tratamiento.
- Motivados, bien informados y emocionalmente estables.
- Con capacidad para cumplir el tratamiento intensivo requerido durante el posoperatorio.

Contraindicaciones de trasplante cardíaco:

- Infección activa.
- Enfermedad arterial periférica o cerebrovascular grave.
- Hipertensión pulmonar irreversible con tratamiento farmacológico (se valorará implantar un DAVI y se le reevaluará para determinar si el paciente es candidato).
- Cáncer (en colaboración con los oncólogos se evaluará a cada paciente según el riesgo de recurrencia del tumor).
- Insuficiencia renal irreversible (p. ej., aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

- Enfermedad sistémica multiorgánica u otras comorbilidades con mal pronóstico.
- IMC antes del trasplante > 35 (se recomienda la pérdida de peso hasta alcanzar un IMC < 35).
- Abuso actual de alcohol o drogas.
- Cualquier paciente cuyo apoyo social se considere insuficiente para alcanzar los requisitos del tratamiento en atención ambulatoria.



8.2. TRATAMIENTO DE LA IC CON FE PRESERVADA O EN RANGO MEDIO

Hoy en día no se ha demostrado de modo convincente que ningún tratamiento reduzca la morbimortalidad de los pacientes con IC con FE preservada o IC con FE en rango medio. Por tanto, el manejo de estos pacientes se centra principalmente en el tratamiento sintomático y de las comorbilidades, intentando mejorar los síntomas y la calidad de vida⁵⁷.

En la IC con FE preservada, los pacientes con diabetes mellitus tienen más signos de congestión, peor calidad de vida, mayores niveles de pro-BNP y un peor pronóstico. También presentan mayores anomalías ecocardiográficas estructurales y funcionales⁵⁸.

Los diuréticos mejoran la congestión cuando está presente y, por tanto, los síntomas y signos de la IC, sea cual sea la FEVI⁵⁹. Según Faris et al.⁶⁰, reducen el riesgo de empeoramiento de la enfermedad y de descompensaciones y mejoran la capacidad de ejercicio. No hay evidencia de que los betabloqueantes y los ARM mejoren los síntomas de estos pacientes.

En el tratamiento con ARA-II, no se ha demostrado una disminución de la mortalidad en pacientes con IC con FE preservada. Sólo candesartan⁶¹ demostró una mejoría en la clase de la NYHA y en el número de hospitalizaciones en pacientes con FEVI \geq 40%. El ensayo CandHeart⁶² fue diseñado para evaluar los efectos de candesartan sobre la función del VI, sobre la aldosterona y sobre el péptido natriurético cerebral (BNP) en pacientes con IC con FE preservada (FEVI \geq 40%) o

reducida (FEVI < 40%). En este ensayo, que incluyó 514 pacientes, se evidenció que la adición de candesartan al tratamiento médico estándar no reducía los niveles de BNP circulante más que el tratamiento estándar. Sin embargo, mejoró significativamente la función del VI y produjo una marcada disminución de los niveles de aldosterona al final del estudio.

En el estudio de Massie et al.⁶³, se incluyeron 4.128 pacientes mayores de 60 años, con IC en clase II, III o IV de la NYHA y una FE \geq 45%; comparando irbesartan frente a placebo. Se tuvieron en cuenta los resultados en cuanto a muerte por IC y por cualquier causa, hospitalización por causa cardiovascular y por IC y calidad de vida; sin encontrarse beneficios en los pacientes tratados con irbesartán.

Sin embargo, en el metaanálisis publicado por Shah et al.⁶⁴, que revisó los ensayos aleatorizados CHARM-Preserved⁶¹, I-PRESERVE⁶³ y PEP-CHF⁶⁵ sobre el tratamiento con ARA-II en la IC con FE preservada, incluyendo en total 8021 pacientes; se evidenció que la inhibición del sistema renina-angiotensina no está asociada con una reducción consistente en la hospitalización o mortalidad por IC en pacientes con FEVI preservada. Además, la guía de la ESC¹ también expone que no se ha demostrado una mejoría de los síntomas ni en la reducción de la mortalidad con el tratamiento con ARA-II o IECA.

En pacientes en IC con FE conservada y en ritmo sinusal, el nebivolol, la digoxina, la espironolactona y el candesartan pueden reducir las hospitalizaciones por IC⁶¹. Para los pacientes con FA, no

parece que los betabloqueantes sean efectivos y no se ha estudiado el tratamiento con digoxina.

Los estudios sobre IECA, ARA-II, betabloqueantes y ARM no han demostrado una reducción de la mortalidad de los pacientes con FE conservada o en rango medio. Sin embargo, el nebivolol¹⁹ redujo la variable combinada de muerte u hospitalización por causas cardiovasculares, sin una interacción significativa entre el efecto del tratamiento y la FEVI basal tanto en pacientes con FE reducida, conservada o en rango medio. Este fármaco, por tanto, resultó ser un tratamiento efectivo y bien tolerado en la IC¹⁹.

9. INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

9.1. PERFIL DEL PACIENTE CON IC AGUDA ATENDIDO EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

Estudios como el ADHERE^{66,67} con 82.074 pacientes, y el OPTIMIZE-HF^{68,69} que incluyó 48.612 pacientes con IC aguda, llevados a cabo en Estados Unidos; el EHFS (incluyendo las partes I y II)^{70,71,72} y el ESC-HF Pilot⁷³ con 5118 pacientes, llevados a cabo en Europa, así como el registro internacional ALARM-HF⁷⁴ han proporcionado algunas evidencias sobre el perfil del paciente con IC aguda.

En España, el registro EAHFE^{75,76,77}, un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, incluyó inicialmente a 4.845 pacientes con IC aguda. Pretende describir las características clínicas, de laboratorio, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con IC aguda atendidos en los

servicios de urgencias españoles; así como, ser uno de los más representativos del perfil del paciente con IC aguda atendido en urgencias a nivel internacional, ya que todavía no ha finalizado el periodo de recogida de datos.

En la primera publicación del registro (2008)⁷⁵, se evidenciaban resultados similares a los otros estudios internacionales publicados, destacando una media de edad de los pacientes españoles mayor que en los otros estudios. Así, en el EAHFE la media de edad fue de 79 años (respecto a la media de edad de 70 años en los otros estudios) y un 56% eran mujeres. Un 34,6% de los casos era un primer episodio de IC aguda (de novo). En cuanto a la comorbilidad, un 82% tenía hipertensión, un 42,3% diabetes mellitus, un 47,7% fibrilación auricular y un 24,6% EPOC. Un 22,6% se encontraban en clase funcional de la NYHA I y un 37,5% tenía independencia funcional. El 25,1% tiene una clase funcional NYHA III-IV y un 21,9% tiene dependencia funcional grave o total. El 38,1% tenía un ecocardiograma realizado, que mostraba una disfunción sistólica en el 57,3% de los casos. La FEVI media fue del 50,6% (38,3% para el subgrupo de pacientes con disfunción sistólica).

Los principales tratamientos que los pacientes recibían de manera crónica en relación a su IC eran diuréticos del asa el 67,2%, IECA o ARA-II el 55,9% y betabloqueantes el 32,7%.

Además, un 57,1% de los pacientes tenía anemia, se objetivó glucemias mayores de 180mg/dl en el 20,6%, natremias inferiores a 135mEq/L en un 20,8% y una tasa de filtrado glomerular inferior a 60 mL/h/1,73m² en un 57%. Las troponinas y los péptidos se determinaron

en urgencias en un 49,1% y en un 42,4% de los pacientes, respectivamente. En cuanto al tratamiento, destaca el uso predominante de diuréticos (96,8%; preferentemente en bolos) y un uso de VNI del 6,4% y de fármacos inotrópicos o vasopresores del 3,6%.

La forma predominante de presentación, observada en las dos terceras partes de los casos, fue la IC aguda normotensiva, seguida de la IC hipertensiva, que se observó en casi la cuarta parte de los pacientes. Sólo un 0,7% de las IC agudas se presentan en los servicios de urgencias en la forma de shock. En 523 casos (11%), el diagnóstico clínico fue de edema agudo de pulmón. Por otro lado, en un 77% de los pacientes se pudo identificar al menos un factor desencadenante, entre los que destaca por su frecuencia la infección (en un 41,6% de los pacientes).

Tabla 5. Distribución de los episodios de IC aguda en función del factor desencadenante⁷⁶.

	Total n (%)
Presencia de factor precipitante	
No	981 (23,0)
Sí	3.287 (77,0)
Factores precipitantes identificados	
Infección	1.370 (32,1)
Fibrilación auricular rápida	637 (37,2)
Anemia	263 (6,2)
Emergencia hipertensiva	255 (6,0)
Incumplimiento terapéutico	167 (3,9)
Isquemia coronaria	112 (2,6)
Otros	802 (18,8)
*Este dato se recogió en las fases EAHFE-1 y EAHFE-3 del registro (n = 4.268).	

Tras su atención en urgencias, un 76,1% de los pacientes con IC aguda fueron ingresados en salas de hospitalización (1,9% ingresaron en UCI) y el 23,9% fueron dados de alta directamente desde los servicios de urgencias u observación.

La estancia media para los pacientes hospitalizados fue de 9 días, con una mediana de 7 días (similar a los otros estudios internacionales). La mortalidad intrahospitalaria del 7,6%, la mortalidad global a los 30 días de 9,4% y la tasa de revisita a los 30 días del 20%. La mortalidad al año es del 29,5%⁷⁵.

En Abril de 2017, han sido publicados los resultados acerca de los pacientes incluidos en este estudio, obtenidos entre los años 2007 y 2014⁷⁸, durante 4 períodos (2007, 2009, 2011 y 2014). A lo largo de estos años se han apreciado cambios en algunas variables. Se apreció un aumento en los pacientes mayores de 80 años (2007/2014: 45.9% / 55.4%, $p < 0.001$) y una disminución de la dependencia funcional severa (28.2% / 19.7%; $p < 0.001$). En cuanto a la atención ambulatoria a largo plazo, hubo un mayor uso de betabloqueantes (44,6% / 57,8%, $p < 0,002$) y antagonistas de la aldosterona (26,6% / 37,7%, $p < 0,05$); así como, un aumento del uso de la ecocardiografía (42,8% / 56,2%, $p < 0,001$) entre los pacientes con FE reducida. El uso de digoxina disminuyó (25,4% / 16,9%, $p < 0,005$). En cuanto a la atención de urgencia, se observó un aumento en las solicitudes de troponinas (54,6% / 61,9%, $p < 0,001$), péptidos natriuréticos (7,8% / 48,5%, $p < 0,001$) y ventilación no invasiva (3,2% / 6,9%; $p < 0,004$). Las solicitudes de fármacos de perfusión endovenosa disminuyeron (diuréticos: 21,3% /

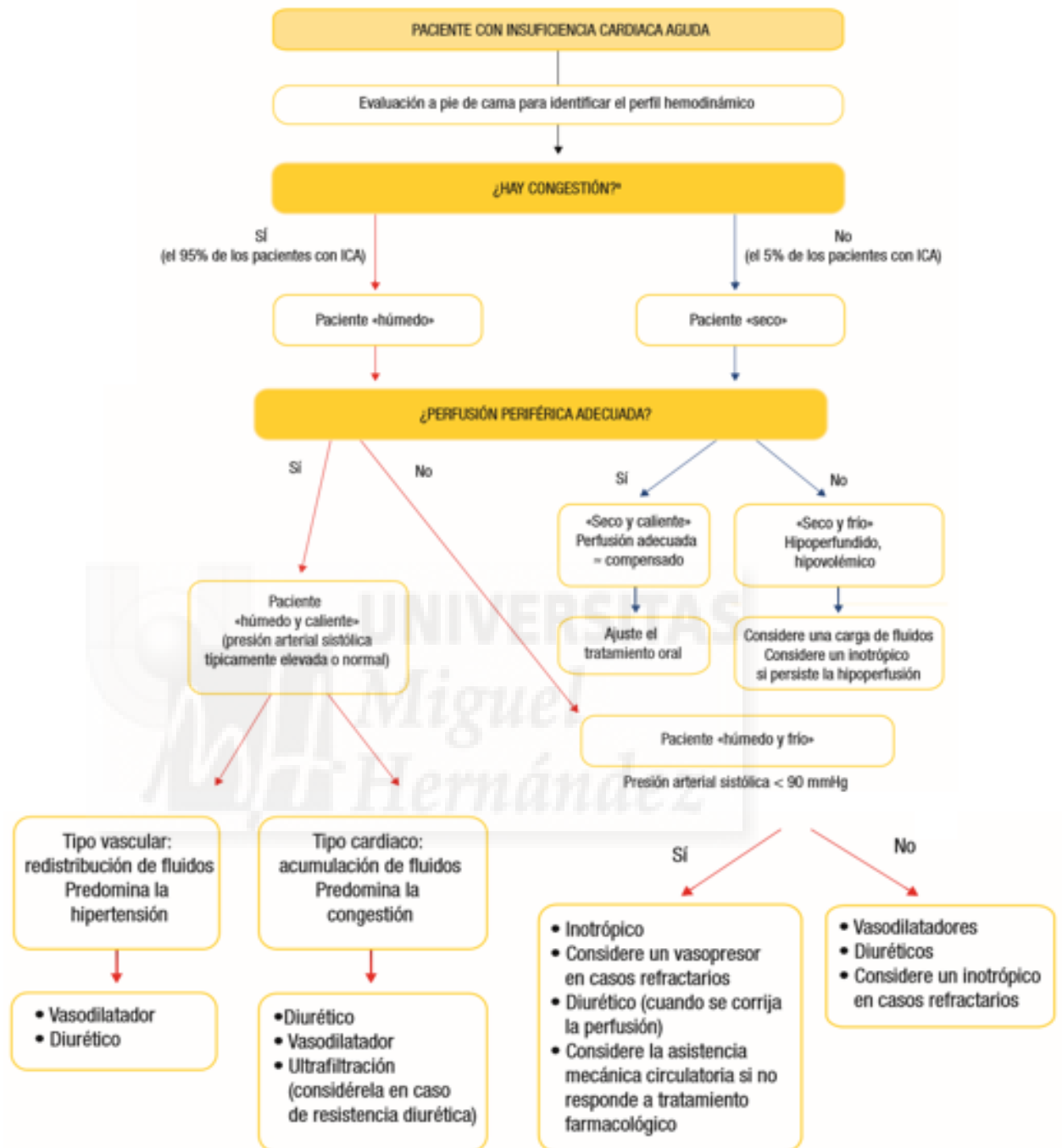
10,4%, $p < 0,001$, nitratos 21,3% / 17,5%, $p = 0,001$, vasopresores 4,2% / 1,5%, $p < 0,001$). Por último, las altas desde urgencias sin hospitalización aumentaron (20,0% / 25,9%, $p < 0,001$) y los reingresos de urgencias a 30 días disminuyeron (27,3% / 17,6%, $p < 0,007$).

Actualmente, todavía continúa el reclutamiento de pacientes del registro EAHFE, que aportará datos más representativos del perfil del paciente con IC aguda que consulta en los servicios de urgencias españoles.

9.2. TRATAMIENTO DE LA IC AGUDA

El manejo farmacológico de los pacientes con IC aguda aplicada en la fase temprana debe basarse en una cuidadosa evaluación del perfil clínico. La evaluación de la presencia de congestión e hipoperfusión periférica permitirá diferenciar los perfiles clínicos para los cuales se recomiendan diferentes terapias⁷⁹.

Figura 6. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda según el perfil clínico durante la fase inicial¹.



^aSíntomas/signos de congestión: ortopnea, disnea paroxística nocturna, dificultad al respirar, estertores bibasales, respuesta anormal de la presión arterial a la maniobra de Valsalva (izquierda); síntomas de congestión intestinal, distensión venosa yugular, reflujo hepatoyugular, hepatomegalia, ascitis y edema periférico (derecho).

VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

En los últimos años, el uso de sistemas de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha mostrado una disminución de la mortalidad^{80,81,82,83,84,85}, que asociados al tratamiento farmacológico de la IC aguda (diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos, morfina), han demostrado mejorar de forma más precoz los parámetros clínicos y gasométricos, reducir el número de IOT y sus complicaciones, los ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad hospitalaria^{81,86}.

La ventilación no invasiva con presión positiva, ha sido utilizada para aliviar los signos y síntomas de dificultad respiratoria debido al edema pulmonar cardiogénico. Previene el colapso alveolar y ayuda a redistribuir el líquido intraalveolar, mejorando el rendimiento pulmonar y reduciendo la presión respiratoria⁸⁵.

En un metaanálisis publicado por Sun et al.⁸³, en 2014, que pretendía evaluar la eficacia de la VMNI sobre la mortalidad hospitalaria en pacientes adultos con EAP, se evidenció que la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) reduce la mortalidad hospitalaria en un 43% y la ventilación con presión positiva en dos niveles (BiPAP) en 31%, en comparación con la terapia estándar. La VMNI (BiPAP y CPAP) podría reducir la mortalidad hospitalaria de pacientes adultos con EAP, por ello podría ser utilizada como estrategia de primera línea en el manejo de estos pacientes.

El estudio 3CPO⁸⁴, multicéntrico, aleatorizado y prospectivo que incluyó 1069 pacientes atendidos en los servicios de urgencias del Reino Unido con edema agudo de pulmón cardiogénico grave, no mostró diferencias en la mortalidad a los 7 días para la oxigenoterapia estándar y la ventilación no invasiva. En comparación con la terapia estándar, la ventilación no invasiva se asoció con un mejor resultado en cuanto al control de la disnea, la FC, de la acidosis y de la hipercapnia en la primera hora de tratamiento.

Vital et al.⁸⁵, en una actualización de una revisión sistemática publicada previamente en 2008, que incluyó a 2916 pacientes, pretendía evaluar la eficacia y la seguridad de la VMNI y mostró que, en comparación con la atención médica estándar, la VMNI redujo significativamente la mortalidad hospitalaria y la intubación endotraqueal. No se encontraron diferencias en la duración hospitalaria de la estancia con VMNI. Sin embargo, la estancia en unidades de cuidados intensivos se redujo en 1 día. Se identificaron menos eventos adversos con el uso de la VMNI (en particular, dificultad respiratoria progresiva y fracaso neurológico (coma)) en comparación con la atención médica estándar.

Por todo ello, la VMNI además de la atención médica estándar se puede considerar una intervención eficaz y segura para el tratamiento de pacientes adultos con edema pulmonar cardiogénico.

Según la guía de la ESC¹, se debe considerar la VMNI con presión positiva (CPAP, BiPAP) para los pacientes con trastorno respiratorio (FR >25 rpm, SpO₂ < 90%), aplicándose de forma temprana para disminuir el déficit respiratorio y la tasa de VMI.

Sin embargo, a pesar de los diferentes beneficios reportados de la utilización de la VMNI, no se ha observado un incremento de su uso con el tiempo. En los pacientes del registro EAHFE⁷⁵, el uso de la VMNI fue menor (6,5%) con respecto a los estudios AHEAD (8,9%) y el ALARM-HF (9,6%) o el ATTEND (36%). Este porcentaje de utilización es bajo, si tenemos en cuenta que el registro EAHFE contempla un 11% de pacientes con EAP.

DIURÉTICOS

Aunque los diuréticos no son fármacos modificadores de la enfermedad, constituyen un importante papel en el manejo de la disnea y edema periférico en pacientes sintomáticos con IC y para mantener la euvolemia en pacientes asintomáticos independientemente de la función ventricular izquierda^{79,87}.

Constituyen la piedra angular del tratamiento de los pacientes con IC aguda y signos de sobrecarga de fluidos y congestión. Aumentan la secreción renal de agua y sal, además de tener cierto efecto vasodilatador. Se recomiendan en todos los pacientes con IC aguda y signos de sobrecarga. Se deben evitar en casos IC aguda con signos de hipoperfusión^{1,88}.

En la IC aguda, la furosemida intravenosa es el diurético de primera línea más empleado. Se debe limitar la dosis a la menor cantidad necesaria para lograr un efecto clínico adecuado y modificarla según la función renal y las dosis de diuréticos previas. Existe controversia sobre el régimen óptimo de tratamiento (dosis, tiempo y vía

de administración). Wu et al.⁸⁹ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados, estudiando la seguridad y la eficacia de la infusión continua frente a la inyección en bolos seriados de diuréticos intravenosos para tratar la IC descompensada aguda. El metaanálisis no confirmó ninguna diferencia significativa en cuanto a seguridad y eficacia al comparar ambas modalidades de administración.

Además, de la forma de administración tampoco se han hallado diferencias significativas en cuanto a los síntomas o en el cambio de la función renal al administrar los diuréticos en bolo en comparación con la administración en infusión continua o con una dosis alta en comparación con una dosis baja^{1,90,91,92}.

Así, en el registro EAHFE⁷⁵ se evidencia una disminución significativa del uso de diuréticos en perfusión en la IC aguda en los servicios de urgencias españoles⁷⁵, lo cual podría ser explicado por los diferentes estudios en los que no se ha demostrado beneficio en la administración de éstos mediante perfusión respecto de la administración en bolos.

Una vez conseguida la estabilidad clínica del paciente, existe controversia sobre la retirada del tratamiento con diuréticos. Según Romano et al.⁹³, la retirada del tratamiento con diuréticos en pacientes con IC con FE reducida, una vez estabilizados, se asocia con descompensaciones clínicas más frecuentes.

Además, se ha observado que según avanza la enfermedad se va estableciendo una progresiva refractariedad al empleo de diuréticos, tanto por vía oral como intravenosa. Se calcula que aproximadamente el 25% de los pacientes con IC que reingresan pueden desarrollar refractariedad al tratamiento diurético⁶. Cuando se desarrolla la resistencia a los diuréticos, existen diferentes medidas terapéuticas como son la combinación de distintas clases de diuréticos para conseguir un efecto sinérgico^{6,94} o la infusión de dopamina para aumentar el flujo plasmático renal⁹⁵.

VASODILATADORES

Los vasodilatadores intravenosos (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, nitroprusiato, nesiritida) son utilizados para el alivio de los síntomas junto con los diuréticos en la IC aguda. A pesar de los resultados negativos del estudio ASCEND-HF^{96,97}, la AHA recoge que tanto la nitroglicerina intravenosa, el nitroprusiato como la nesiritida pueden ser considerados como tratamiento adyuvante a los diuréticos en pacientes estables con IC^{3,59}. Sin embargo, no existen pruebas definitivas que confirmen su efecto beneficioso.

Estos fármacos optimizan la precarga y disminuyen la poscarga disminuyendo el tono venoso y arterial y, por lo tanto, aumentan el volumen sistólico, lo que puede resultar en una mejoría de la disnea. Deben utilizarse con una precaución particular en pacientes con estenosis aórtica o mitral significativa^{1,79}. Son especialmente útiles en la

IC aguda hipertensiva; sin embargo, no deben administrarse en pacientes con hipotensión sintomática o con presión arterial sistólica (PAS) inferior a 90 mmHg y se deben utilizar con monitorización de la presión arterial, particularmente en aquellos con PAS inferior a 110 mmHg para evitar una mayor hipotensión^{1,79}.

Nesiritide es una forma recombinante del péptido natriurético cerebral (BNP). Es sabido que los péptidos natriuréticos aumentan la diuresis, la excreción de sodio, promueven la vasodilatación e inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha visto que nesiritide reduce la precarga y la postcarga, también la presión sistólica en la arteria pulmonar, siendo por todo ello aprobado su uso para el tratamiento de la IC descompensada. Sin embargo, y a pesar de que se ha visto que mejora los síntomas relacionados con la sobrecarga de volumen, su uso se ha asociado a hipotensión sintomática, un empeoramiento de la función renal y a una tendencia a una peor supervivencia que el tratamiento con otros fármacos vasodilatadores como nitroglicerina o nitroprusiato, por lo que su uso ha quedado limitado.

AGENTES INOTROPOS (DOBUTAMINA, DOPAMINA, LEVOSIMENDAN, INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA III)

El uso de los inotropos debe restringirse a pacientes con bajo gasto cardíaco, con una perfusión sistémica comprometida, que típicamente ocurre en la IC aguda hipotensiva (es decir, con PAS < 85-

90 mmHg), siempre que la hipotensión no sea causada por hipovolemia. Deben administrarse con monitorización, debido a la posible aparición de taquicardia sinusal, arritmias e isquemia miocárdica^{1,79}.

Levosimendan es un inhibidor de la fosfodiesterasa que tiene un doble mecanismo de acción sobre el sistema cardiovascular. Por un lado mejora la contractilidad miocárdica por sensibilizar al calcio a la troponina C y por otro, produce una vasodilatación arterial y venosa mediante la activación de los canales del potasio sensibles al adenosintrifosfato (ATP) de la fibra muscular lisa vascular. Los efectos hemodinámicos del fármaco son: el aumento del gasto cardíaco y la reducción de la presión capilar pulmonar, las resistencias vasculares pulmonares y las resistencias sistémicas. Asimismo, se le ha atribuido un efecto antiarrítmico y un mayor efecto natriurético (por mejoría del filtrado glomerular) que dobutamina. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por otros estudios como el SURVIVE⁹⁸ (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support). Este estudio incluía a 1327 pacientes hospitalizados por IC descompensada que precisaban soporte inotrópico y que fueron randomizados a recibir levosimendan o dobutamina. No se apreciaron diferencias en cuanto a niveles de BNP, eventos cardiovasculares o muerte por cualquier causa. Por tanto, no está claramente establecida su eficacia en este tipo de pacientes.

Algunos estudios han sugerido una posible asociación entre la administración de inotropos y vasopresores y el aumento de la mortalidad^{99,100}.

Elkayam et al.¹⁰¹, estudiaron el impacto de los inotrópicos y la terapia vasodilatadora en pacientes hospitalizados con IC grave. Se analizaron los datos de 433 pacientes incluidos en el ensayo ESCAPE para determinar el riesgo de mortalidad a los 6 meses por todas las causas y de mortalidad por todas las causas más reingresos asociada con el uso de vasodilatadores, inotrópicos y su combinación. El uso de agentes inotrópicos se asoció con resultados adversos, mientras que el uso de vasodilatadores no. Los inotrópicos en combinación con vasodilatadores identificaron un grupo de mayor mortalidad.

Sin embargo, en 2015, Belletti et al.¹⁰², publicaron un metaanálisis en el cual estudiaron el efecto de estos fármacos sobre la mortalidad. Se incluyeron 28.280 pacientes de 177 ensayos. No se mostraron diferencias en la mortalidad entre el grupo que recibió inotropos/vasopresores y el grupo control. Se apreció una reducción de la mortalidad con el uso de terapia inotrópica/vasopresora en situaciones de vasodilatación refractaria, sepsis y cirugía cardíaca. Levosimendan fue el único fármaco asociado con la mejora en la supervivencia. El análisis de subgrupos no identificó ningún grupo con mayor mortalidad asociada con terapia inotrópica / vasopresora¹⁰².

Debido a la controversia existente en cuanto al empeoramiento del pronóstico en estos pacientes, a la aparición de eventos adversos^{1,79,103,104} y al probable aumento de la mortalidad de los inotropos, según la guía de la ESC¹, no se recomienda su administración, excepto para pacientes con hipotensión sintomática o hipoperfusión¹. Además, en el registro EAHFE⁷⁵ se evidencia un menor

uso de inotropos con el tiempo. Este hecho podría mostrar una especial cautela a su utilización en urgencias⁷⁵.

Se puede considerar la infusión i.v. de levosimendán o un inhibidor de la PDE3 para revertir el efecto de los beta bloqueantes, si se cree que estos contribuyen a la hipotensión y posterior hipoperfusión^{1,79}.

En un metaanálisis, Gong et al.¹⁰⁵, estudiaron a un total de 5.349 pacientes de 25 estudios, controlados, aleatorizados, con el fin de estimar la eficacia y seguridad de levosimendan para el tratamiento inicial de la IC descompensada. Se comparó levosimendan con dobutamina o placebo. El levosimendan redujo significativamente la mortalidad total (17,1% frente a 20,8%, RR, 0,84; IC del 95%, 0,75-0,94). En comparación con la dobutamina, el levosimendan se asoció con una reducción significativa de la mortalidad durante el seguimiento final (RR, 0,86; IC del 95%, 0,76-0,97; I (2) = 7%; p = 0,02) y a largo plazo. También se asoció con mejoras en los parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos. Sin embargo, la terapia con levosimendan aumentó los riesgos de extrasístoles, hipotensión y cefalea o migraña, en comparación con la terapia de control.

VASOPRESORES

Los vasopresores sólo deben utilizarse en pacientes con hipotensión marcada, persistente e hipoperfusión. Aumentan la presión sanguínea y redistribuyen la sangre a los órganos vitales a expensas de la vasoconstricción arterial periférica prominente y un aumento de la

poscarga del VI. Este grupo incluye: adrenalina, noradrenalina y dopamina a altas dosis ($> 5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)^{1,79}.

Se comparó dopamina con noradrenalina para el tratamiento de pacientes con distintos tipos de shock. El análisis de subgrupos indica que la noradrenalina tiene menos efectos secundarios y una mortalidad más baja¹⁰⁶. La adrenalina se debe reservar para pacientes con hipotensión persistente a pesar de presiones de llenado adecuadas y uso de otros fármacos vasoactivos, y también para protocolos de resucitación¹⁰⁷.

ANTAGONISTAS DE LA VASOPRESINA (VAPTANES)

La activación de los barorreceptores del seno carotídeo, debido al bajo gasto cardíaco, promueve un aumento en la liberación de vasopresina y de la sensación de sed. Según los datos publicados del estudio SOLVD¹², los pacientes con IC tenían niveles más elevados de vasopresina que aquellos del grupo control. Este aumento ocurre incluso en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos. Por otro lado, estos autores, también comprobaron que los niveles elevados de vasopresina se asocian a una mayor mortalidad de origen cardiovascular al año de seguimiento.

El tolvaptan pertenece al grupo de fármacos antagonistas selectivos del receptor de vasopresina V2 con una afinidad superior para el receptor V2 que la de la vasopresina arginina natural. Compite con la ADH por los receptores V2 de las células epiteliales del conducto

colector, bloqueando el transporte a través de las acuaporinas e inhibiendo la reabsorción excesiva de agua causada por el incremento inadecuado de la hormona antidiurética. Este fármaco aumenta la excreción de agua libre sin afectar a la de sodio y potasio. Normalizando la osmolaridad urinaria al reducirla y aumentando la concentración plasmática de sodio.

Dado que la hiponatremia es un trastorno electrolítico que se produce en la IC congestiva avanzada (IC) y empeora el pronóstico, el tolvaptan se puede utilizar en pacientes con hiponatremia resistente y sobrecarga de volumen.

El estudio multicéntrico EVEREST¹⁰⁸, con más de 4000 pacientes incluidos y un seguimiento medio de 10 meses, comparó el tratamiento prolongado con tolvaptan a 30 mg/día con el tratamiento a corto plazo en la reagudización de la IC en pacientes con IC crónica, y demostró que aquellos que recibieron el fármaco durante un período corto presentaron una pérdida de peso de 0.8 kg, y disminución de la disnea y de los edemas, mientras que el tratamiento prolongado no se asoció con la disminución de la morbimortalidad de la IC a largo plazo. Sólo un 8% de los pacientes presentaban hiponatremia al inicio del estudio y después de 7 días de tratamiento con tolvaptan la concentración de sodio plasmático aumentó 5.5 mEq/l, efecto que se mantuvo en el seguimiento a largo plazo. La corrección de la natremia en los pacientes tratados con tolvaptan no se asoció a mejoría en la clase funcional, ingresos hospitalarios o mejora de la mortalidad entre pacientes tratados con tolvaptan y aquellos otros tratados con terapias convencionales.

Sin embargo, en Mayo de 2017, Pose et al.¹⁰⁹ han publicado un estudio en el que pretenden evaluar la utilidad de tolvaptan en pacientes con IC congestiva e hiponatremia. El estudio se basa en un registro nacional retrospectivo (2011-2015) de pacientes hospitalizados con IC refractaria e hiponatremia que recibieron tolvaptan cuando el tratamiento estándar era ineficaz. Todos los pacientes recibieron tratamiento con diuréticos previamente. Las concentraciones séricas de sodio aumentaron significativamente a las 24-48 h, de $126,5 \pm 6,2$ mEq/L al inicio del tratamiento a $134,1 \pm 6,1$ mEq/L al final del tratamiento ($P < 0,0001$). El peso disminuyó en ~ 5 kg ($P < 0,0001$) y la producción de orina aumentó 1,3 veces ($P < 0,0001$). El 90,8% de los pacientes presentaron niveles normales de sodio y/o incrementos de 500 mL en la producción de orina y el 94,8% aumentaron la $[Na^+] \geq 4$ mEq/L y/o 300 mL en la orina (54,4 % ambos). Finalmente, se ha evidenciado un aumento en los niveles de sodio, mejoría en la producción de orina y reducción del peso en los pacientes ingresados por IC e hiponatremia refractaria recibiendo tratamiento con tolvaptan. Por tanto, se puede afirmar que tolvaptan puede ser útil en el contexto de pacientes con hiponatremia resistente y sobrecarga de volumen¹⁰⁹.

Se debe considerar también, que en los ensayos clínicos en que se estudiaron los vaptanes no se incluyeron pacientes con hiponatremia menor de 115 mEq/l, que son los expuestos a mayor riesgo de presentar mielinolisis por la reposición rápida de sodio y, por lo tanto, no se puede recomendar este tratamiento en esos casos. Asimismo, la utilización de estos fármacos para el tratamiento de la hiponatremia leve es discutible.

TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

No hay pruebas a favor de la ultrafiltración frente a los diuréticos del asa como primera línea de tratamiento en pacientes con IC aguda. Actualmente no se recomienda el uso sistemático de la ultrafiltración, considerándose sólo en aquellos pacientes en IC aguda refractarios al tratamiento con diuréticos y reservándose su indicación para estos casos¹.

Los siguientes criterios pueden indicar la necesidad de terapia de reemplazo renal para pacientes con sobrecarga refractaria de volumen:

- Oliguria que no responde a medidas de control de fluidos.
- Hiperpotasemia grave ($K^+ > 6,5$ mmol/l).
- Acidemia grave ($pH < 7,2$).
- Urea sérica > 25 mmol/ (150 mg/dl).
- Creatinina sérica $> 3,4$ mg/dl.

BALÓN DE CONTRAPULSACIÓN INTRAAÓRTICO

Las indicaciones convencionales del balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) son:

- Como apoyo circulatorio antes de la corrección quirúrgica de problemas mecánicos agudos (p. ej., rotura de comunicación interventricular y regurgitación mitral aguda).
- Durante miocarditis aguda grave.

-En pacientes seleccionados con isquemia o infarto agudo de miocardio, durante y después de la revascularización percutánea o quirúrgica¹.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE EN SHOCK CARDIOGÉNICO

El shock cardiogénico se define como hipotensión (PAS < 90 mmHg) a pesar de un estado de llenado adecuado y signos de hipoperfusión. Los cuadros patogénicos de shock cardiogénico van desde la IC crónica, de bajo gasto y fase avanzada, a los episodios agudos de novo debidos frecuentemente al IAMCEST, pero también causados por otras etiologías diferentes del SCA. A todo paciente con sospecha de shock cardiogénico se le debe realizar inmediatamente ECG y ecocardiografía. Para pacientes con SCA complicado por shock cardiogénico, se recomienda realizar inmediatamente una coronariografía, durante las primeras 2 horas tras el ingreso, con intención de revascularizar al paciente. También se considerará la monitorización invasiva con catéter arterial. El objetivo del tratamiento farmacológico es mejorar la perfusión orgánica mediante el aumento del gasto cardiaco y la PA. Tras realizar una carga de fluidos, el tratamiento farmacológico consiste en la administración de un inotrópico y un vasopresor, según se requiera. El tratamiento está guiado por la monitorización continua de la perfusión orgánica y de los parámetros hemodinámicos. Se puede considerar el cateterismo arterial pulmonar. La noradrenalina, como agente vasopresor, está recomendada cuando la PA media requiere apoyo farmacológico. La

dobutamina es el inotrópico adrenérgico más utilizado. El levosimendán también se puede emplear combinado con un vasopresor. En pacientes en shock cardiogénico tras el IAM, la infusión de levosimendán añadido a dobutamina y noradrenalina mejoró el estado hemodinámico sin producir hipotensión. Los inhibidores de la PDE3 también pueden ser una opción, especialmente para pacientes no isquémicos¹. La AMC, tal como se expuso anteriormente, también puede ser utilizada para tratar inicialmente y a corto plazo a los pacientes en shock cardiogénico agudo, hasta lograr la estabilización hemodinámica mientras se planifica una terapia más definitiva.

9.3. OBJETIVOS DURANTE LAS DISTINTAS FASES DEL TRATAMIENTO DE LA IC AGUDA DESCOMPENSADA

-INMEDIATOS (SERVICIO DE URGENCIAS, UCI, UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS):

- Mejorar el estado hemodinámico y la perfusión orgánica.
- Restaurar la oxigenación.
- Aliviar los síntomas.
- Limitar el daño cardíaco y renal.
- Prevenir las tromboembolias.
- Minimizar la estancia en la UCI.

-INTERMEDIOS (EN EL HOSPITAL):

- Identificar la etiología y las comorbilidades relevantes.
- Ajustar el tratamiento para controlar los síntomas y la congestión y optimizar la presión arterial.
- Iniciar y aumentar la dosis del tratamiento farmacológico modificador de la enfermedad.
- Considerar el tratamiento con dispositivos para pacientes seleccionados.

-ATENCIÓN ANTES DEL ALTA Y A LARGO PLAZO

- Desarrollar un plan de atención que incluya:
 - Una planificación del ajuste y monitorización del tratamiento farmacológico.
 - Considerar la necesidad y el momento de revisión de los dispositivos.
 - Quién se encargará del seguimiento del paciente y cuándo tendrá lugar.
- Inscribir en un programa de atención a la enfermedad, educar e iniciar modificaciones adecuadas del estilo de vida.
- Prevenir la rehospitalización precoz.
- Mejorar los síntomas, la calidad de vida y la supervivencia.

En definitiva, se pretende proporcionar un sistema continuo de atención que abarque tanto la atención ambulatoria como la hospitalaria. LA AFA/ESC publicó en 2011 los estándares de atención que los pacientes con IC deben recibir¹¹⁰, aportando recomendaciones específicas sobre el estilo de vida y autocuidado del paciente con IC, y planteando así, un abordaje multidisciplinario. Mediante este sistema de atención continuo se realiza un seguimiento estructurado con educación del paciente, optimización del tratamiento médico, apoyo psicosocial y mejora del acceso a la atención médica, proporcionada por distintos servicios del sistema de salud.

10. CONSULTAS ESPECÍFICAS DE IC:

Las consultas específicas de IC, han demostrado una mejora en el pronóstico y en la reducción de la mortalidad de los pacientes con IC. El estudio multicéntrico español PRICE¹¹¹ comparó la atención de los pacientes con IC en el medio habitual (atención primaria y consultas externas de cardiología y medicina interna), frente a unidades específicas de IC, demostrando una reducción muy significativa de los ingresos por IC en los pacientes que habían sido tratados en estas unidades especializadas, mejorando el pronóstico de estos pacientes. En este estudio, la supervivencia en el grupo controlado por las unidades de IC fue del 90% al año y del 83% a los 2 años.

En otro estudio publicado en 2004, Anguita et al.⁴⁸ analizaron las características, el tratamiento y la morbimortalidad en 3.909 pacientes

con IC atendidos en 62 consultas de IC participantes en el registro BADAPIC (base de datos de pacientes con IC en España) en los 3 años previos. En este estudio se demostró que es posible alcanzar los estándares de diagnóstico y tratamiento recomendados para los pacientes que presentan IC mediante la utilización de consultas o unidades específicas de IC. Dentro de las características de estructura y funcionamiento de estas unidades, el 29% de los integrantes tenían un diplomado en enfermería con dedicación específica, un 13% tenían protocolos comunes consensuados con sus áreas de atención primaria con criterios y vías de derivación establecidos, y sólo el 5% tenían programas de asistencia domiciliaria. La mitad de las unidades facilitaba a los pacientes la posibilidad de libre consulta telefónica o acceso sin cita previa a la consulta. La mayoría de las unidades (el 84%) sólo contaba con cardiólogos, mientras que el resto contaban con la participación o colaboración de internistas, geriatras, psicólogos y asistentes sociales. De esta forma, se potencia la colaboración entre los distintos niveles asistenciales (unidades especializadas, consultas externas de cardiología y atención primaria), con la participación de médicos, personal de enfermería, etc., lo que redundaría en una mejor atención a la gran cantidad de pacientes que presentan IC, mejorando el pronóstico de estos pacientes.

En otro estudio sueco¹¹², con unidades de IC basadas en personal de enfermería especializada, se redujo la mortalidad al año del 37% en el grupo de atención habitual al 13% en el grupo controlado en la unidad de IC ($p = 0,005$). Las tasas de mortalidad anual están entre el 5 y el

10% en estos tres estudios, muy distantes de las tasas de mortalidad anual del 20-30% de los registros poblacionales y parecidas a las de los ensayos clínicos. De esta forma, se evidencia que la atención de los pacientes con IC en consultas o unidades especializadas, mediante un abordaje multidisciplinario, puede mejorar el pronóstico^{48,111,112}.

Se debe tener en consideración que el tratamiento de la IC y los autocuidados se hacen más difíciles en los pacientes con más comorbilidades, trastorno cognitivo, fragilidad y carencia de apoyo social¹.

Existen escalas para evaluar la fragilidad, como: la prueba de la velocidad de la marcha, la prueba *Timed up-and-go*, el cuestionario PRISMA 7, la *Frail Score*, *Fried Score* y la *Short Performance Battery*. Los pacientes con una puntuación elevada en estas escalas se beneficiarán de un mayor contacto con el equipo de IC, un seguimiento más frecuente y apoyo individualizado para el autocuidado.

11. REHABILITACIÓN CARDÍACA

Los programas de rehabilitación cardíaca son una intervención eficaz de prevención secundaria en la ECV, y por consiguiente, en la IC. El objetivo fundamental de la rehabilitación cardíaca es el incremento en la calidad de vida de los enfermos y, si fuera posible, mejorar el pronóstico^{1,113}.

Estos programas ofrecen un planteamiento multidisciplinario e incluyen un entrenamiento físico, actuación psicológica y control de los factores de riesgo cardiovasculares.

Piepoli et al.¹¹⁴, revisaron 9 estudios que de forma aleatoria comparaban a pacientes con IC, incluidos o no en rehabilitación cardíaca y seguidos por un período de tiempo medio de 2 años. Los 395 rehabilitados mostraron un descenso significativo en mortalidad ($p = 0,015$) y en la incidencia de reingresos ($p = 0,011$) cuando se les comparó con los 406 que formaban el grupo de control. En el metanálisis de Smart y Marwick¹¹⁵ se analizaron 81 estudios y 2.587 pacientes con IC estable. Encontraron una disminución en la mortalidad del 29% ($p = 0,06$) en el grupo rehabilitado, con incremento en la capacidad funcional y reducción en la sintomatología cardiorrespiratoria.

Sin embargo, a pesar de la evidencia de la eficacia de los programas de rehabilitación cardíaca, éstos están infrutilizados. En España, la población que accede a los programas de rehabilitación cardíaca es escasa, alrededor de un 3%. Es uno de los países de Europa donde menos centros de rehabilitación cardíaca hay y menos rehabilitación cardíaca se realiza, según el informe European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey (2010)¹¹⁶.

12. DIFERENCIAS ENTRE SEXOS EN LA IC

A pesar de existir controversia sobre el impacto del sexo en el pronóstico y en la mortalidad de los pacientes con IC^{49,117,118,119,120,121,122}, no se han encontrado diferencias significativas en la mortalidad en los hombres y mujeres al estudiar el sexo como variable independiente.

En el estudio de Lam et al.¹²³ se estudiaron las diferencias entre sexos en pacientes con IC con FE preservada, observándose en las mujeres mejor pronóstico general que los hombres y menor riesgo de eventos tanto cardiovasculares como no cardiovasculares, aunque este efecto se vio modificado por la presencia o ausencia de otros factores como la FA, disfunción renal, angina de pecho estable o síntomas avanzados de la clase NYHA¹²³.

El estudio de Jiménez-Navarro et al.⁴⁹, que pretendía revisar las diferencias entre sexos en el diagnóstico y el tratamiento de la IC en España, analizó varios estudios (el PRICE¹¹¹, el registro hospitalario RAIC¹²⁴, el registro ambulatorio BADAPIC⁴⁸ y el estudio ATIICA). En él se mostró que la prevalencia de IC aumenta con la edad y no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres en ningún grupo de edad.

Entre los pacientes ingresados por IC (estudio RAIC¹²⁴), las mujeres tienen mayor edad, más antecedentes de hipertensión arterial y diabetes, menos antecedentes de cardiopatía isquémica, y mayor proporción de casos con función sistólica preservada. Se realizan en ellas menos cateterismos cardíacos que en los varones y se utilizan con

menor frecuencia fármacos como los betabloqueantes. La mortalidad durante el ingreso y a los 3 meses del alta fue similar en mujeres y varones. En pacientes seguidos ambulatoriamente (estudio BADAPIC^{48,49}), las características demográficas, clínicas y fisiopatológicas son similares a las encontradas en el estudio RAIC¹²⁴ las mujeres con IC recibieron betabloqueantes, IECA y ARA-II en menor proporción que los varones y a dosis más bajas. La supervivencia a largo plazo fue similar en mujeres y varones, aunque las mujeres tuvieron una mayor incidencia de ingresos por descompensación de la IC. En el estudio ATIICA, el sexo femenino fue predictor independiente de un menor uso de IECA, pero no de betabloqueantes.

13. EPIDEMIOLOGÍA:

13.1. PREVALENCIA

En los países desarrollados, un 2% de la población mayor de 40 años padece IC. En España, las cifras de prevalencia son más altas, oscilando entre un 5 y un 6.8%, según diferentes estudios. Esta prevalencia aumenta exponencialmente con la edad y se duplica con cada década, desde el 1,7% en el grupo de 45-54 años, hasta un 6,1% a los 65-74 años y alcanzaría cifras superiores al 18,7% en los mayores de 75 años^{125,126}. Así, se puede afirmar que la IC es un problema de salud pública de primer orden. Actualmente, es la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular en España, siendo dicha mortalidad el doble en mujeres que en varones.

Al estudiar la IC en España, nos encontramos con limitaciones que están condicionadas por el hecho de disponer sólo de datos sobre prevalencia, mortalidad y hospitalizaciones. Además también influye la inexistencia de unos criterios diagnósticos homogéneos y escasos estudios epidemiológicos¹²⁷.

El estudio de Cortina et al¹²⁸, mostró una prevalencia de IC del 5% en una muestra de 351 pacientes mayores de 40 años a los que se realizó un estudio ecocardiográfico. Además, evidenció que esta prevalencia aumentaba con la edad, llegando al 18% en individuos mayores de 80 años. En este estudio se encontró una función diastólica anormal en el 54% de los pacientes entre 60 y 69 años y en más del 75% de los mayores de 80 años.

El estudio PRICE¹¹¹ publicado en el año 2008 por Anguita et al., estimaba la prevalencia de IC en España entre el 7-8%, similar en varones y mujeres (6,5% y 7% respectivamente) encontrando diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad y aumentando de forma escalonada en cada década llegando a ser del 16% en los mayores de 75 años.

El estudio Cardiotens¹²⁹, realizado en atención primaria y especializada sobre más de 32.000 pacientes, puso de manifiesto una prevalencia de IC del 4%.

Teniendo en cuenta las cifras reportadas sobre prevalencia en otros estudios previos a nivel europeo, como el estudio Framingham¹³⁰ en el que la prevalencia fue del 1%, o en el de Cleland⁷⁰ que fue del 3%,

podemos apreciar un aumento de ésta en las últimas décadas. Este aumento en la prevalencia se debe a diversas razones:

- El envejecimiento progresivo de la población.
- La mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica o con hipertensión arterial (las dos causas principales de IC en nuestro medio).
- La eficacia de la prevención, tanto primaria como secundaria (evitando sus descompensaciones)^{131,132,133,134}.

Por tanto, a pesar de que las tasas de IC ajustadas por edad estén experimentando un descenso, se espera un incremento sostenido en la prevalencia de IC en los próximos años¹³⁵.

13.2. INCIDENCIA

Según Mosterd et al¹³⁶, la incidencia de IC es de 5-10/1000 personas al año. Una década antes, el estudio Framingham¹³⁰ también reportó una incidencia de 10/1000 personas al año en mayores de 65 años. Mostró una mayor incidencia en varones que en mujeres y se vio que ésta aumentaba con la edad. Hecho que también se evidenció en los estudios de Hillingdon¹³⁷ en 1999 y en el de Rotterdam¹³⁸ en 2004.

Además, teniendo en cuenta lo expuesto previamente en cuanto a la etiología de la IC, en el estudio de Framingham¹³⁰ se evidenció que la incidencia de IC era 2 veces mayor en los sujetos hipertensos que en los

normotensos y hasta 5 veces mayor en los sujetos con antecedentes de infarto de miocardio.

Según la guía de la ESC del año 2016¹, la incidencia de la IC parece estar disminuyendo en los últimos años. Este descenso es mayor en pacientes con IC con FE reducida. Si tenemos en cuenta la distribución por edad, se sigue evidenciando un aumento del número de casos con la edad, alcanzando el 1% al año en los sujetos mayores de 65 años. Hasta los 75 años, la incidencia de la IC es mayor entre los varones, como en años previos; pero a partir de esa edad, es similar en ambos sexos, incluso superior entre las mujeres con edades extremas (>85 años).

En los próximos años, también es de esperar un aumento de la incidencia de IC. Esto es debido, como se ha citado anteriormente, al envejecimiento de la población y a un aumento de la supervivencia frente a los eventos isquémicos.

13.3. MORTALIDAD

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y la IC es la tercera causa de mortalidad cardiovascular, tras la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular^{131,132,139}.

Según el Atlas de mortalidad en España por todas las causas¹⁴⁰, en las ciudades españolas de Alicante, Barcelona, Castellón, Córdoba, Madrid, Bilbao, Málaga, Sevilla, Valencia, Vigo y Zaragoza, se evidencia

que la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, suponen las dos principales causas de mortalidad en España. Siendo en el caso de los hombres la enfermedad isquémica del corazón la primera causa de mortalidad y en las mujeres la enfermedad cerebrovascular. Además, al estudiar los diferentes distritos de población de cada ciudad se aprecian diferencias entre ellos. Respecto a la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón, en los hombres, destacan las ciudades de Córdoba, Valencia y Vigo por su distribución más desigual. En las mujeres, existe una mayor desigualdad de distribución de la mortalidad por enfermedad isquémica dentro de las ciudades de Córdoba, Vigo y Zaragoza¹⁴⁰.

Según datos del INE¹⁴¹, en España, las ECV fueron la primera causa de mortalidad femenina (270,5 muertes por cada 100.000) y la segunda entre los varones (233,2) en el año 2015.

Ruiz-Romero et al¹⁴², afirman que la mortalidad hospitalaria de los pacientes con IC es del 4-7%, la mortalidad a los 60-90 días oscila entre el 7-11% y el porcentaje de reingresos a los 60-90 días es del 25-30%¹⁴². Además, según Montes-Santiago et al¹⁴³, la mortalidad al año del ingreso es del 16% y a los 10 años del ingreso es cercana al 60%. Por tanto, a pesar de los avances en el tratamiento médico y dispositivos terapéuticos la IC descompensada continúa teniendo unas tasas de morbimortalidad inaceptablemente altas^{1,132,134,139,142,144}.

En el registro EAHFE⁷⁵ de pacientes con IC aguda atendidos en servicios de urgencias españoles, se evidenció que tanto la mortalidad intrahospitalaria como la mortalidad a los 30 días no han experimentado

cambios significativos a lo largo del tiempo, en tanto que el índice de visitas a urgencias por IC aguda a los 30 días sí que ha presentado un descenso significativo.

En el estudio de Pons et al.¹⁴⁵ que pretendió evaluar la mortalidad y las causas implicadas en ésta, en una población ambulatoria de pacientes con IC, el 65,5% de las muertes por IC fueron de causa cardiovascular, predominantemente por progresión de la IC (el 32,2% del total de muertes), seguida de la muerte súbita (16%), el infarto agudo de miocardio (8,3%) y otras causas cardiovasculares (5,1%). El 9,8% falleció por una causa no cardiovascular. Entre estas causas destacan las neoplasias (39,4% de los casos) y los procesos sépticos (el 25,5%). También, se observó que el 62,5% de los casos de MS ocurrió en los primeros 2 años de seguimiento y el 80% en los primeros 3 años.

Figura 7. Causas de muerte¹⁴⁵.

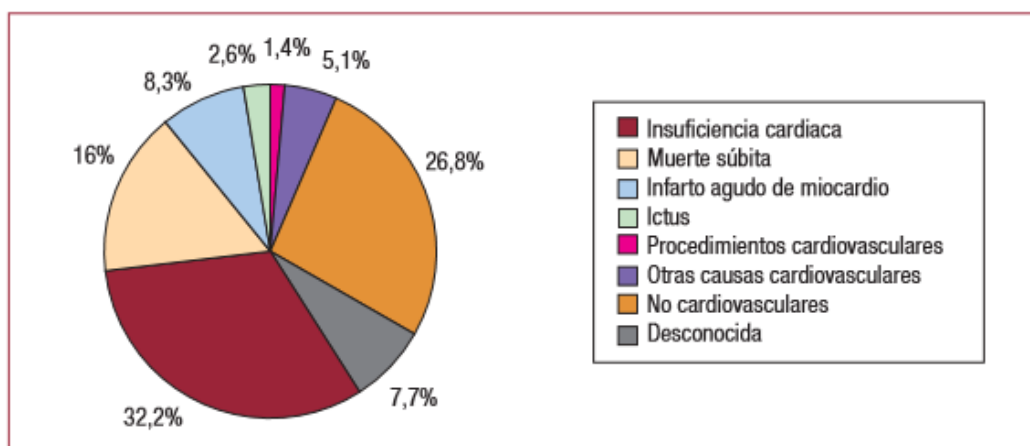
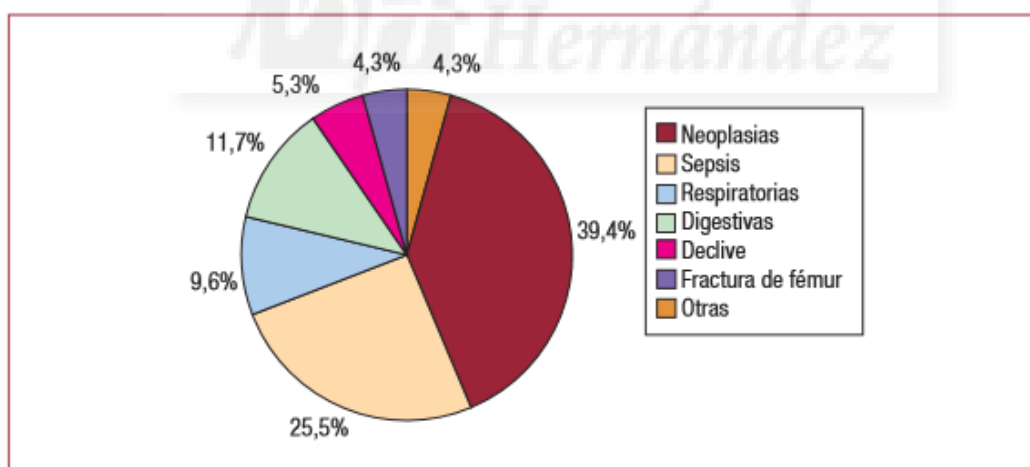
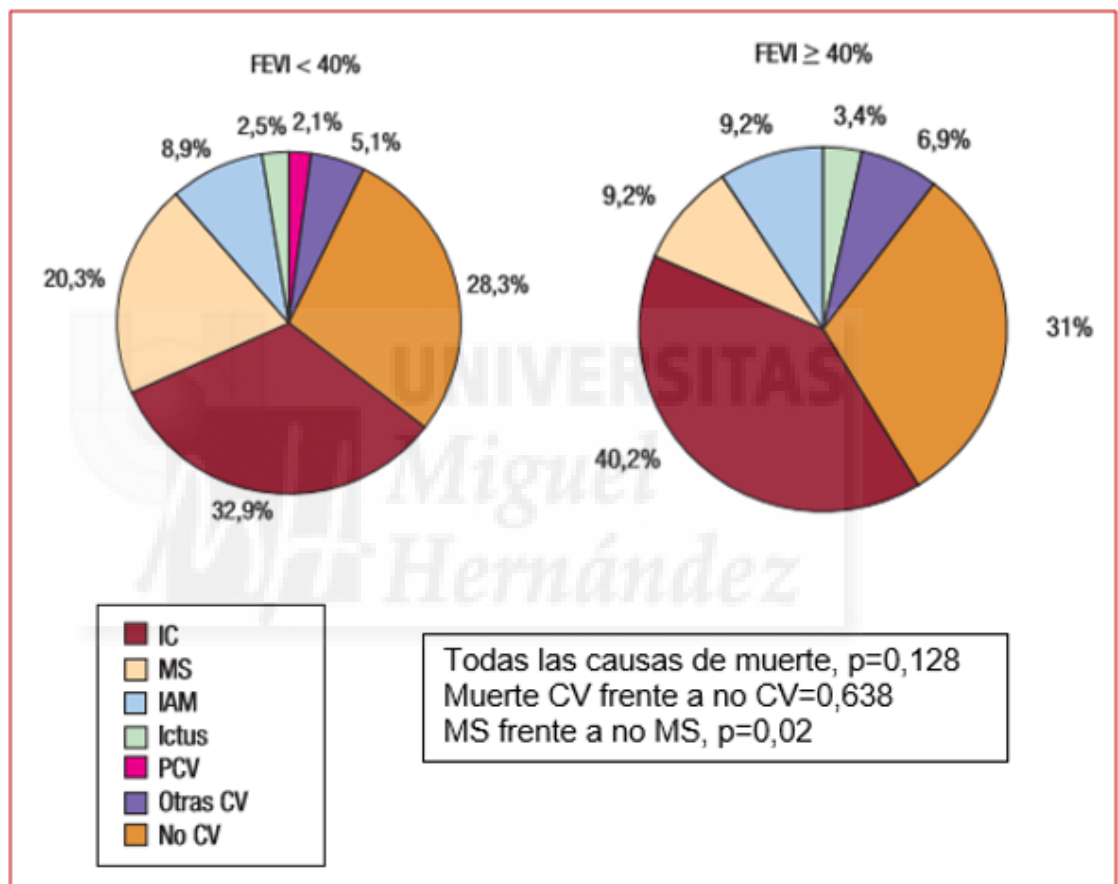


Figura 8. Causas de muerte no cardiovascular¹⁴⁵.



Al comparar a los pacientes con FEVI<40% con los de FEVI ≥40%, el porcentaje de muerte súbita fue mayor entre los primeros.

Figura 9. Causas de muerte en función de la FEVI¹⁴⁵.



En otro estudio publicado por Grigorian-Shamagian et al¹⁴⁶, que también estudiaron las causas de muerte de pacientes con IC (que a diferencia del estudio anterior eran pacientes hospitalizados) con un seguimiento de hasta 8 años, las principales causas de muerte fueron por: IC descompensada (39%), muerte súbita (16%), causas no

cardiovasculares (17%), infarto de miocardio (15%) y muerte vascular (12%). Al igual que en el estudio de Pons et al., compararon estas causas de muerte según la FEVI, no encontrando diferencias significativas entre el grupo de función preservada y el de función deprimida, aunque había tendencia a mayor proporción de muerte súbita entre los pacientes con FEVI deprimida (el 21 frente al 16%). Grigorian-Shamagian et al.¹⁴⁶ también analizaron la distribución de las causas de muerte en el primer año y medio de seguimiento tras el alta hospitalaria, encontrando que los pacientes con función deprimida alcanzan una probabilidad acumulada del 50% de muerte por IAM en el primer mes tras el alta, mientras que en el grupo de función preservada se alcanza este porcentaje tras 8 meses del alta. Además, se evidenció que el grupo con FEVI preservada tiene mayor probabilidad de muertes de causa no cardiovascular en los primeros 5 meses tras el alta.

13.4. COMORBILIDAD Y CARGA HOSPITALARIA

Esta enfermedad se considera una importante causa de morbilidad y carga hospitalaria. En España, aproximadamente el 2% de las consultas en los servicios de Urgencias están relacionadas con la IC. Cerca del 50% de estos pacientes son mayores de 75 años y presentan comorbilidad asociada^{3,145,146}. La IC es la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años¹³⁴ y es la causa del 5% del total de hospitalizaciones que se producen en nuestro país¹⁴⁴, produciéndose cerca de 80.000 ingresos hospitalarios por IC cada año y suponiendo, aproximadamente, el 2% del gasto sanitario.

El elevado porcentaje de muertes de causa no cardiovascular en pacientes con IC observado en distintos estudios (del 6,9% en el registro de Grigorian-Shamagian et al¹⁴⁶, el 5,4% en el estudio MUSIC¹⁴⁷ y el 9,8% en el registro de Pons et al¹⁴⁵) refleja la alta comorbilidad de los pacientes afectados de IC. Más de la mitad de los ancianos hospitalizados por IC reingresan en los 6 meses siguientes al alta hospitalaria, y la mayoría de estos reingresos se deben a causas no cardíacas. Así, se puede afirmar que la comorbilidad es un predictor independiente de mortalidad en ancianos con IC.

13.5. HOSPITALIZACIONES EVITABLES

Constituyen aquellos ingresos hospitalarios, en nuestro caso por IC, que se podrían prevenir mediante una atención accesible, efectiva y de alta calidad por parte de los dispositivos extrahospitalarios¹⁴².

En los últimos años se ha pretendido evaluar un nuevo indicador que influye en la disminución de los ingresos hospitalario por IC. Son los *ambulatory care sensitive conditions* (problemas de salud susceptibles de cuidados en Atención Primaria)¹⁴⁸. Constituye un indicador de actividad hospitalaria desarrollado en la última década que pretende servir de medida de la efectividad de la Atención Primaria para la atención de determinados problemas de salud. El fundamento que sustenta este indicador es que una elevada capacidad de resolución por parte de la Atención Primaria, atribuible al incremento de las medidas preventivas, así como a la mejora de los tratamientos ambulatorios,

debería implicar una disminución de los ingresos hospitalarios. Así, los ingresos hospitalarios por ACSC hacen referencia a problemas de salud que pueden prevenirse mediante alguna de las intervenciones propias del primer nivel asistencial:

- Prevención de la aparición del problema de salud.
- Diagnóstico precoz y tratamiento de los episodios agudos de la enfermedad.
- Control y seguimiento de las patologías de evolución crónica, entre ellas la IC.

Sin embargo, existen controversias, ya que hay factores determinantes de la hospitalización que caen fuera del control de los profesionales de Atención Primaria, por lo que desde este punto de vista este indicador adolecería de limitaciones al utilizarse para evaluar el primer nivel asistencial¹⁴⁸.

Además, es reconocido que los factores más relevantes que pueden condicionar la hospitalización son las características del paciente, la variabilidad de la práctica clínica hospitalaria y las políticas de admisión de los centros¹⁴⁸.

Los servicios de urgencias hospitalarios juegan un papel central en el manejo de la IC aguda, ya que atienden inicialmente a la gran mayoría de estos pacientes y es clave tanto la atención dispensada en ellos como la correcta estratificación del riesgo, identificando qué pacientes pueden ser dados de alta directamente desde urgencias, evitando ingresos hospitalarios innecesarios. El registro EAHFE⁷⁵

multicéntrico de cohortes prospectivas, realizado en 29 servicios de urgencias hospitalarios españoles, presenta un 76,1% de ingresos hospitalarios en los pacientes atendidos con IC. Según sus datos, la mortalidad intrahospitalaria es del 7,6%. A los 30 días fue del 9,4% y los reingresos en los siguientes 30 días alcanzaron el 20%. En este registro se evidenció que los pacientes ingresados por IC aguda superan los 70 años, la mitad son varones, la mayoría tienen antecedentes previos de IC y el 40-55% tienen una FEVI preservada. Además, presentan comorbilidades cardiovasculares, la mayoría tiene HTA, la mitad enfermedad coronaria y un tercio fibrilación auricular. En cuanto a las comorbilidades no cardiovasculares, el 40% tiene diabetes mellitus, el 25-33% disfunción renal y EPOC y el 15-30% anemia. Según el ensayo EVEREST¹⁰⁸, el 46% de los pacientes ingresa a causa de la propia IC y el 39% por comorbilidades no cardiovasculares.

Los factores precipitantes prevenibles, que dependen de los pacientes o de la atención médica, representan el 30-60% de las causas de IC y el 40% de las hospitalizaciones por IC serían potencialmente evitables.

Según el registro EAHFE⁷⁵, en el 77% de los pacientes con IC atendidos en urgencias se pudo identificar al menos un factor desencadenante, siendo los más frecuentes la infección y la fibrilación auricular rápida.

En general, las estrategias para reducir los reingresos y así mejorar el pronóstico y la atención de los pacientes con IC podrían agruparse en:

-Optimización de terapias farmacológicas y de dispositivos (expuestos anteriormente).

-Estrategias de vigilancia para reconocer descompensación temprana.

-Estratificación del riesgo en pacientes atendidos en servicios de urgencias hospitalarios, mediante el uso de escalas o calculadoras, para seleccionar pacientes de riesgo bajo o intermedio que podrían ser dados de alta directamente desde urgencias y evitar ingresos hospitalarios innecesarios.

-Modificación de la conducta y estilo de vida del paciente para eliminar comportamientos que exacerban la IC.

-Orientación de la atención sanitaria para asegurar la continuidad asistencial tras el alta hospitalaria. Así, el diseño y puesta en marcha de programas que integran y normalizan las intervenciones de los distintos profesionales sanitarios que atienden a pacientes crónicos, ha demostrado ser eficaz para reducir los reingresos. Hay evidencia de la efectividad de algunas estrategias como:

- la educación sanitaria de los pacientes, enseñándoles hábitos de vida saludables y autocuidado;

- la mejora de la calidad asistencial:

- sesiones clínicas conjuntas entre niveles asistenciales;

- mejorar el control ambulatorio de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, diabetes mellitus) y de otras comorbilidades (anemia, insuficiencia

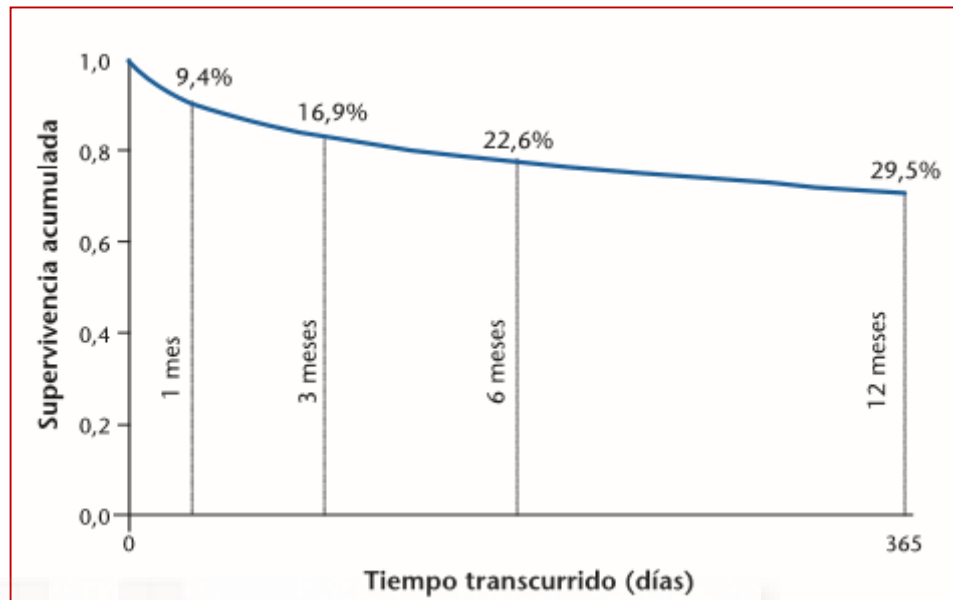
renal...) que pueden contribuir a las descompensaciones y desencadenar un ingreso.

- el uso de escalas de riesgo;
- la continuidad e integración de la atención sanitaria, mediante seguimiento clínico programado y precoz tras el alta con visita en los primeros 30 días por su médico de familia; así como la inclusión y seguimiento en consultas específicas de IC;
- la rehabilitación, y
- la telemedicina.

13.6. PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA DE LA IC

Según Pons et al¹⁴⁵, la IC es una enfermedad de pronóstico infausto a medio plazo y su aparición marca con frecuencia la fase final de muchos procesos. Presenta una mediana de supervivencia de 1.7 años para varones y de 3.2 años para mujeres¹³¹. Tras presentar un episodio de IC aguda, el registro EAHFE⁷⁵ reporta una supervivencia al año del 29,5% para estos pacientes.

Figura 10. Curva de supervivencia correspondiente a la mortalidad de los pacientes registrados en el estudio EAHFE⁷⁶.



Los avances actuales en el tratamiento de la IC han permitido mejorar la calidad de vida y la supervivencia. Esta mejora en la supervivencia y el elevado número de comorbilidades permiten la aparición de problemas de salud añadidos. Así, se aprecia que una parte importante de los pacientes afectos de IC fallecen por procesos ajenos a su enfermedad cardíaca^{145,146}.

El estudio VIDA-IC¹⁴⁹ pretendió evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con IC crónica en España. Se administró un cuestionario específico (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) y un cuestionario genérico (EuroQoL-5D) a 1.037 pacientes ambulatorios consecutivos con IC. Observando que la mayoría de los pacientes con mala calidad de vida tenían un peor pronóstico y un aumento de la

gravidad de la IC. Los pacientes con IC tienen peor calidad de vida que la población española general y los pacientes con otras enfermedades crónicas. El sexo femenino, la edad, la comorbilidad, los síntomas avanzados y la hospitalización reciente son factores determinantes en la calidad de vida relacionada con la salud en estos pacientes¹⁴⁹.

La estimación del pronóstico para la morbilidad, discapacidad y muerte, de los pacientes con IC, es útil en la toma de decisiones sobre el tipo y la planificación de los servicios sanitarios, sociales y recursos.

La IC, tal como se ha comentado previamente, es la vía final común de la mayoría de las cardiopatías y tiene una evolución heterogénea y progresiva¹⁵¹. Desde los estadios en los que sólo hay un aumento del riesgo de que se produzca (estadios A-B) hasta la aparición de síntomas persistentes o no (estadio C) y la fase de síntomas resistentes al tratamiento (estadio D). La pérdida de capacidad funcional o autonomía en relación con esta enfermedad puede ocurrir de forma gradual, con un curso en brotes sin recuperación completa en cada brote o de forma brusca, como en el caso de un infarto agudo de miocardio. Es importante conocer la trayectoria de pérdida funcional en un paciente para definir mejor su pronóstico¹⁵¹.

Se han identificado numerosos marcadores pronósticos de muerte y hospitalización por IC^{1,150}.

Tabla 6. Marcadores de pronóstico desfavorable en pacientes con IC¹:

Datos demográficos	<ul style="list-style-type: none"> -Edad avanzada. -Sexo masculino. -Estatus socioeconómico bajo.
Gravedad de la IC	<ul style="list-style-type: none"> -Clase de la NYHA avanzada. -Mayor duración de la IC. -Consumo pico de O₂ reducido. -Curva pronunciada de VE-VCO₂. -Respiración de Cheyne-Stokes. -Poca distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha. -Fuerza muscular disminuida. -Mala calidad de vida.
Estado clínico	<ul style="list-style-type: none"> -Frecuencia cardíaca alta en reposo. -Presión arterial baja. -Características clínicas de sobrecarga de fluidos (congestión pulmonar y edema periférico, dilatación venosa yugular, hepatomegalia). -Características clínicas de hiperfusión periférica. -Pérdida de masa corporal. -Fragilidad.
Remodelado miocárdico y gravedad de la disfunción cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> -FEVI baja. -Dilatación del VI. -Disfunción diastólica del VI grave. -Presión de llenado del VI alta. -Regurgitación mitral. -Estenosis aórtica. -Hipertrofia del VI. -Dilatación de la AI. -Disfunción del VD. -Hipertensión pulmonar. -Disincronía. -Zona amplia de hipocinesia o acinesia. -QRS ancho. -Sospecha de inflamación o infiltración en RMC. -Isquemia inducible y mala calidad de las pruebas de imagen.
Biomarcadores de activación neurohormonal	<ul style="list-style-type: none"> -Baja concentración de sodio y alta de péptidos natriuréticos. -Alta actividad de renina plasmática. -Altas concentraciones de aldosterona y catecolaminas, endotelina-1, adrenomedulina y vasopresina.
Otros biomarcadores	<ul style="list-style-type: none"> -Marcadores de función renal. -Marcadores de inflamación. -Marcadores de estrés cardíaco. -Marcadores de daño cardíaco. -Marcadores metabólicos. -Marcadores de colágeno. -Marcadores de disfunción y/o daño orgánico.

Pruebas genéticas	Ciertas mutaciones en miocardiopatías heredadas asociadas con riesgo alto de muerte súbita cardíaca o rápida progresión de la IC.
Comorbilidades cardiovasculares	-Fibrilación auricular. -Arritmia ventricular. -Enfermedad arterial coronaria no revascularizable. -Historia de ACV/AIT. -Enfermedad arterial periférica.
Comorbilidades no cardiovasculares	-Diabetes mellitus. -Anemia. -Déficit de hierro. -EPOC. -Insuficiencia renal. -Disfunción hepática. -Apnea del sueño. -Disfunción cognitiva. -Depresión.
Falta de adherencia	Falta de adherencia al tratamiento recomendado para la IC.
Complicaciones clínicas	-Hospitalización por IC. -Parada cardíaca recuperada. -DAI.

Para evaluar el pronóstico en la IC, los criterios de terminalidad más utilizados son los de la National Hospice Organization (NHO) en Estados Unidos¹⁵¹, que incluyen:

- Clase funcional IV de la NYHA, a pesar del empleo del tratamiento óptimo.

-FEVI<20%.

-Presencia de otros factores de mal pronóstico:

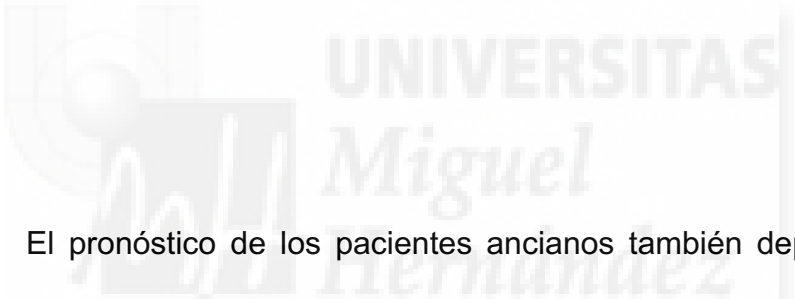
Arritmias no controlables con medicación.

Antecedentes de resucitación cardiopulmonar.

Antecedentes de síncope.

Historia de embolias de origen cardíaco.

Infección por VIH.



El pronóstico de los pacientes ancianos también depende de la situación de fragilidad y del estado funcional. La fragilidad está presente en más del 70% de los pacientes con IC mayores de 80 años. El estudio Frailty-AHF¹⁵² que incluyó a 465 pacientes con IC aguda mostró que la presencia de fragilidad en pacientes mayores, dependientes, asistidos con IC aguda en los servicios de urgencias, es un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días. Así, la situación de fragilidad se ha asociado con peor evolución clínica, mayores tasas de dependencia, hospitalización y muerte. El estado funcional del paciente, tiene valor predictor en la evolución hospitalaria¹⁵¹. Además, la frecuencia cardíaca en reposo, también es considerada un factor

pronóstico en pacientes con IC crónica estable sin FA, independientemente de la FEVI o del uso de betabloqueantes¹⁵³.

Sin embargo, la estratificación precisa del riesgo en la IC sigue siendo un reto. Se han descrito modelos predictores de mortalidad específicos para pacientes con IC^{154,155,156,157,158,159}. Entre los modelos predictores publicados en los últimos años destacan:

Modelo HF- ACTION¹⁵⁷ (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) 2012.

Creado a partir de la cohorte del programa de ejercicio HF- ACTION que incluyó 2331 pacientes con IC sistólica crónica (FEVI<35%), se desarrolló un modelo estadístico para la estratificación de riesgo de estos pacientes. Se realizó un análisis combinado de muerte y reingreso, con un seguimiento de 2,5 años. El factor pronóstico más importante fue el tiempo de ejercicio cardiopulmonar, la presencia de síntomas, la elevación de la urea, el sexo masculino y el bajo IMC. En este caso, la necesidad de realizar un test de esfuerzo cardiopulmonar y un cuestionario de síntomas es lo que limita la utilidad práctica del modelo.

Modelo EHMRG¹⁵⁸ (Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade) 2016.

Este modelo se basa en la predicción de mortalidad a los 7 días de una cohorte completa atendida en urgencias, y de manera independiente

a la decisión de ingreso. Sus conclusiones son relevantes para la toma de decisiones en una sala de urgencias. El estudio fue realizado en 86 hospitales de Ontario (Canadá), sobre una muestra aleatorizada basada en una población de 12.591 pacientes atendidos en urgencias entre 2004 y 2007, y la medida principal fue la muerte en los 7 días posteriores a ser atendidos. La muestra seleccionada (n=7433), tenía una edad media de 75,4 años y ligero predominio de varones (51,1%). El riesgo de muerte se relacionó con la FC, la creatinina, la PA sistólica y saturación de O₂ a su llegada a urgencias, y con niveles elevados de troponina. Para su aplicación clínica, este modelo está disponible en una calculadora de riesgo en la dirección web: <https://www.mdcalc.com/emergency-heart-failure-mortality-risk-grade-ehmrg>¹⁵⁹.

Modelo COACH¹⁶⁰ (Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure) 2012.

Este modelo se desarrolló a partir de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en el cual se incluyeron 1023 pacientes tras un ingreso por IC aguda de la cohorte del estudio COACH. El modelo COACH incluye las siguientes variables: edad, género, TA sistólica, TA diastólica, NT-proBNP, Hb, sodio, FG, FE y las siguientes comorbilidades: ictus, DM, FA, IAM y enfermedad arterial periférica. Establece el pronóstico de supervivencia y reingreso a los 18 meses en pacientes con IC aguda¹⁶¹.

Modelo HFPSI¹⁶² (Heart Failure Patients Severity Index) 2013.

Este modelo predice la mortalidad y hospitalización por cualquier causa a los 6 meses, e incluye las variables: nitrógeno ureico, BNP, clase funcional de la NYHA, DM, FA/flutter, y todas las causas de hospitalización en los 6 meses anteriores. Utiliza un menor número de variables en principio fácilmente obtenibles y permite predecir eventos a corto plazo.

Modelo MAGGIC¹⁶³ (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) 2013/2014.

El score MAGGIC fue creado a partir de datos de 39372 pacientes con IC con FE preservada y FE reducida de 30 cohortes de pacientes diferentes. Se analizaron 13 variables: edad, FE reducida, clase funcional de la NYHA, creatinina, DM, ausencia de toma de betabloqueantes, PAS baja, IMC bajo, tiempo desde el diagnóstico, tabaquismo activo, EPOC, género masculino, y ausencia de IECAs o ARA-II en el tratamiento. Este modelo¹⁶⁴ permite calcular el porcentaje de mortalidad esperable a los 3 años. Como inconvenientes que presenta, destacar el número de variables que precisa introducir y la ausencia de biomarcadores entre las variables predictivas.

BCN Bio-HF calculator (The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator. 2014.

Esta calculadora ¹⁶⁵ fue creada a partir de una muestra de 864 pacientes ambulatorios con IC en un hospital terciario especializado en pacientes con IC de Barcelona. Después de una evaluación inicial de 23 variables se desarrollaron 8 modelos predictores independientes. Las variables incluidas en estos modelos son: edad, sexo, clase funcional de la NYHA, FEVI, sodio, FG, hemoglobina, dosis de diuréticos de asa, betabloqueantes, tratamiento con IECAs/ARA-II y estatinas, y niveles plasmáticos de troponina T cardíaca de alta sensibilidad, ST-2 (biomarcador) y NT-proBNP. La calculadora puede utilizarse introduciendo el valor de uno, dos o los tres biomarcadores. El riesgo calculado mejora la predicción individual del mismo al aumentar el número de biomarcadores introducidos.

El estudio BIO-EAHFE¹⁶⁶, analizó diferentes modelos predictivos de mortalidad basados en combinaciones de biomarcadores. Incluyó un total de 547 individuos, en los que la copeptina sola mostró un mayor poder discriminativo para la mortalidad a los 30 días. El poder discriminativo de los diferentes biomarcadores solos, en combinación o junto con el modelo clínico disminuyó con el tiempo. La combinación de un modelo clínico con copeptina y NT-proBNP es capaz de pronosticar la mortalidad temprana en pacientes con un episodio de IC aguda¹⁶⁶.

De los modelos mencionados aplicables a pacientes con IC aguda, Auble et al¹⁶⁷ (2007) analizaron la sensibilidad, especificidad y el poder discriminativo de modelos como el ADHERE, el EFFECT y el

BWH. Según esta comparativa, el modelo EFFECT parece ofrecer la mejor capacidad para discriminar los pacientes de más bajo riesgo, aunque incorpora algunos criterios subjetivos, como la demencia, que pueden inducir a la variabilidad interobservador. El árbol ADHERE ha demostrado también su validez para la estratificación de estos pacientes y además, es el más simple usando datos disponibles en urgencias¹⁶⁸.

Entre los modelos de aparición más reciente para estratificar el riesgo de IC aguda, el modelo EHMRG¹⁵⁸ es recomendable para predecir el riesgo a corto plazo, ya que tiene un buen rendimiento diagnóstico, las variables están disponibles en la mayoría de los servicios de urgencias, tiene una buena capacidad de discriminación de grupos y ha sido validado en cohortes diferentes^{167,168}.

No obstante, la realidad es que la actividad asistencial, especialmente en los servicios de urgencias, no siempre permite disponer del tiempo suficiente para acceder a calculadoras electrónicas para determinar el riesgo del paciente¹⁶⁸. Teniendo en cuenta que todos estos modelos requieren de muchas variables o de variables no siempre disponibles, y de la necesidad de aplicar calculadoras de las que hay que disponer en el momento del cálculo del riesgo, hace que no se haya extendido el uso de ninguno de estos modelos. Actualmente, no existe un modelo que incluya todo el espectro de pacientes con IC, es decir, con FE preservada y FE reducida, actualizado con parámetros analíticos y tratamientos actuales, lo suficientemente práctico para su aplicación en pacientes ambulatorios con IC¹⁶⁸.

14. DEFINICIÓN DE MORTALIDAD PREMATURA

La mortalidad prematura o mortalidad evitable, según Nolte¹⁶⁹, se define como aquellas muertes prematuras innecesarias que no deberían ocurrir en presencia de una atención oportuna y eficaz¹⁶⁹. Teniendo en cuenta, tanto la atención por parte del personal sanitario, haciendo prevención de los factores de riesgo cardiovascular y un uso adecuado de los recursos; así como la colaboración por parte del paciente, implicándose e intentando modificar y mejorar sus hábitos de vida y adherencia al tratamiento¹⁷⁰.

Así, la mortalidad refleja, de forma indirecta, el nivel de salud de la población, y por ello, los indicadores de mortalidad ponen de manifiesto el efecto de las intervenciones sanitarias destinadas a mejorar la salud de la población^{171,172}. La mortalidad evitable se utiliza como indicador para monitorizar el proceso y los resultados de la atención sanitaria. En España, se introdujo este indicador bajo el acrónimo MIPSE (mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable) y se publicó un atlas con su distribución por comunidades autónomas^{171,172}. Los resultados de los estudios empíricos sobre mortalidad evitable realizados en España coinciden con los de otros países^{171,173,174}. Además, este indicador se ha incorporado a algunos planes estratégicos y de salud^{175,176,177,178} y los datos se publican de forma sistemática junto con otros indicadores de mortalidad. La característica común a todos estos estudios es que se utiliza el concepto de mortalidad evitable como indicador para alertar de posibles disfunciones en los servicios de salud,

teniendo en cuenta que no hay acuerdo unánime respecto a la definición del mismo concepto ni a la lista de causas de muerte seleccionadas¹⁷¹.

14.1. MORTALIDAD PREMATURA POR ECV

Según el estudio DRECE¹⁷⁹ publicado en 2014, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de años de vida perdidos por muerte prematura, con respecto a la mortalidad total. La tendencia mundial es ascendente entre los años 1990 a 2010, con un incremento global del 31% (34,9% por enfermedad isquémica coronaria, 26% por enfermedad cerebrovascular y 47,8% por enfermedad hipertensiva).

Los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) y, más específicamente, años de vida laboral potencialmente perdidos (AVLPP), son indicadores de carga de la enfermedad y del coste social de los fallecimientos prematuros. Se consideran costes indirectos relacionados con mortalidad que se derivan de la mortalidad prematura. Además, los costes indirectos relacionados con la morbilidad derivan de la incapacidad permanente o temporal del paciente.

El estudio DRECE¹⁷⁹, analizó el impacto económico de la mortalidad prematura por alguna enfermedad cardiovascular, en una muestra de 4.779 sujetos de toda España, de los cuales fallecieron 225 (152 hombres). El coste de la mortalidad prematura (antes de los 65 años) superó los 29 millones de euros, y de ellos 4 millones (14% del total) se debieron a mortalidad cardiovascular prematura. En definitiva, la

mortalidad cardiovascular representa, aproximadamente, un sexto de la mortalidad total prematura, lo que supone un coste social considerable.

El antecedente cardiovascular más frecuente era la hipertensión arterial (6,3% de todos los sujetos). De todas las defunciones (n=225), 36 (16%) fueron muertes atribuidas a causas cardiovasculares. La edad media de los fallecidos por causa cardiovascular fue de 69,9 años (IC 95%, 66,5 a 73,3 años), y la de los no fallecidos, de 49,3 años (IC 95%, 48,8 a 49,7 años). La mortalidad en los hombres fue mayor que en las mujeres, tanto en el caso de mortalidad cardiovascular como por cualquier causa.

Sin embargo, analizar la importancia de las ECV únicamente a raíz de las tasas de mortalidad no permite cuantificar el verdadero impacto de este grupo de enfermedades en la población española. Por ello, desde hace años vienen utilizándose marcadores sintéticos que evalúan la cantidad de años perdidos por muerte prematura o por discapacidad.

Las tasas ajustadas de mortalidad por ECV han experimentado un descenso continuo desde 1975. Sin embargo, no se trata de un descenso real, ya que la mayoría de los pacientes diagnosticados de CI, enfermedad cerebrovascular o hipertensión morirán más tarde de algún problema cardiovascular, tal y como ha ocurrido en otros países desarrollados.

En 2013 todos los Estados Miembros de la OMS (194 países), como respuesta a esta situación, acordaron el "Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-

2020¹⁷⁶. Este plan tiene por objeto reducir para el 2025 el número de muertes prematuras asociadas a las enfermedades no transmisibles en un 25%. Dos de los objetivos planteados se centran directamente en la prevención y el control de las ECV, planteando una serie de intervenciones para prevenir y controlar las ECV, cuya aplicación es viable incluso en entornos con escasos recursos. Existen dos tipos de intervenciones: las poblacionales y las individuales; recomendando utilizar una combinación de las dos para reducir la mayor parte de la carga de ECV.

A nivel individual, según la OMS¹⁷⁶, las intervenciones sanitarias de prevención de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, deben centrarse primordialmente en las personas que presentan un riesgo cardiovascular medio-alto o en los individuos que presentan un sólo factor de riesgo cardiovascular con niveles superiores a los umbrales de tratamiento recomendados. La primera intervención (basada en un enfoque integral que tiene en cuenta todos los factores de riesgo) es más rentable que la segunda y tiene el potencial de reducir sustancialmente los episodios cardiovasculares.

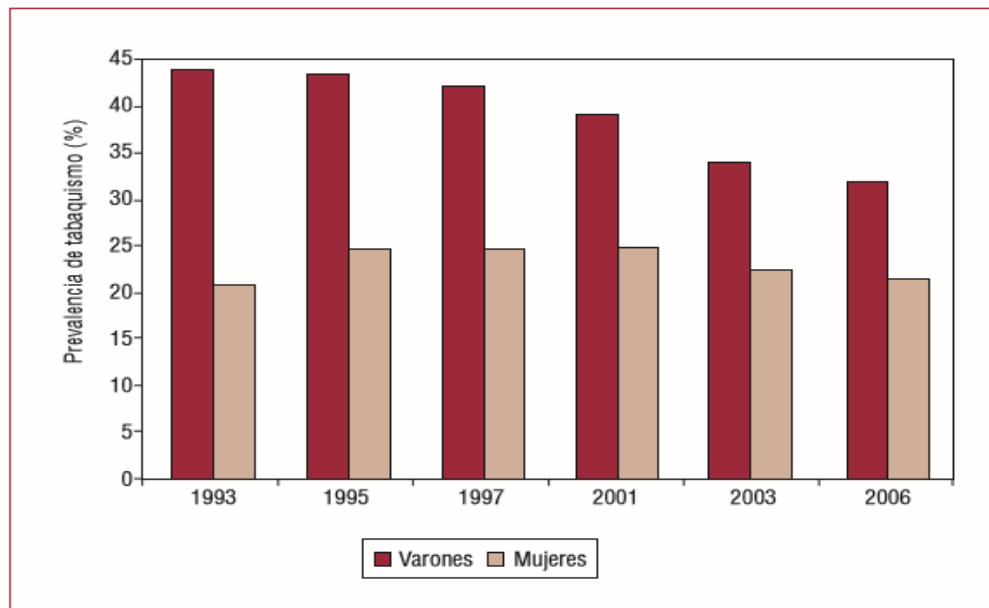
Según el plan de la OMS¹⁷⁶, los efectos de estas intervenciones son en su mayor parte independientes, aunque si se combinan con el cese del consumo de tabaco, se puede prevenir cerca del 75% de los episodios cardiovasculares recurrentes.

14.2. FACTORES DE RIESGO CV COMO FACTORES IMPLICADOS EN LA MORTALIDAD PREMATURA POR IC

Los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de ECV y de forma secundaria de IC son el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia^{135,180}. Es conocido que la confluencia de varios factores multiplica el riesgo de ECV. En España la prevalencia de individuos que presentan dos factores de riesgo es del 31% y en torno al 6% presenta tres factores de riesgo en atención primaria.

TABAQUISMO

La Encuesta Nacional de Salud del año 2006¹⁸¹ confirma el descenso de la prevalencia de fumadores en la población mayor de 16 años. Según la encuesta, el 29,5% se declara fumador, lo que contrasta con las cifras de hace casi dos décadas, cuando el 55% de la población española fumaba. Otro apunte positivo es que se ha abortado el incremento del hábito entre las mujeres iniciado a finales de los años ochenta. Sin embargo, un estudio poblacional realizado en el marco de la atención primaria¹⁸² mostró que más de la mitad de los individuos de 25-44 años eran fumadores y una alta prevalencia de los fumadores eran menores de 25 años (ver fig. 11).

Figura 11. Prevalencia de fumadores en la población española durante los últimos años¹³⁵.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Según la OMS¹⁷⁶, la prevalencia mundial de hipertensión (definida como tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) en adultos de 18 años o más se situó en 2014 en alrededor de un 22%. En Europa, la Encuesta Europea de Salud (1987-2014)¹⁸³ expone que la prevalencia de hipertensión arterial ha pasado de 11,2 a 18,4%. Aunque en otros estudios previos como el de Medrano et al¹⁸⁰, la prevalencia de HTA en el conjunto de la población general española oscila alrededor del 34%, llegando en edades más avanzadas al 67% e incluso al 75%. Por ello, se puede afirmar que la HTA es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en nuestro país. Probablemente, gran parte de este problema se debe a que el propio paciente hipertenso desconoce la enfermedad, pero también al deficiente control por parte de los profesionales.

Un estudio poblacional mostró que dos tercios de los pacientes mayores de 60 años son hipertensos, que el 65% no conoce su estado, que el 45% de los hipertensos diagnosticados no recibe tratamiento y que sólo el 16% de los pacientes que reciben tratamiento tienen un buen control terapéutico, con cifras de TA < 140/90mmHg. Los datos de control terapéutico del estudio PRESCAP^{184,135} (realizado sobre población mayor de 65 años en el ámbito de la atención primaria) fueron algo mejores, pero tan sólo se modificó la conducta terapéutica en un 17% de los pacientes no controlados. Pero este problema no sólo afecta a pacientes de menor riesgo, sino también a aquellos en alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Datos del registro ACORISC^{135,185} indican que en tan sólo el 13% de los pacientes con antecedentes de DM o CI se logra un buen control de las cifras de presión arterial. A su vez, el estudio VIIDA^{135,186}, realizado en pacientes con criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, obtuvo resultados similares. Además, tan sólo el 8% de los pacientes diabéticos incluidos en este último estudio alcanzó cifras de presión arterial >130/80mmHg.

Según el Plan de acción mundial de la OMS¹⁷⁶, para el año 2025 se prevé reducir la prevalencia mundial de hipertensión en un 25%. Para alcanzar esta meta, es fundamental reducir la incidencia de hipertensión, a través de intervenciones dirigidas a toda la población que hagan disminuir los factores de riesgo comportamentales, en particular el consumo nocivo de alcohol, la inactividad física, el sobrepeso, la obesidad y el consumo elevado de sal. Según la OMS¹⁷⁶, es necesario

adoptar un enfoque que tenga en cuenta todos los factores de riesgo, de cara a la detección temprana y el manejo costoeficaz de la hipertensión, para así prevenir los eventos cardiovasculares, los ACV y otras complicaciones.

DIABETES MELLITUS

La implicación de la DM en el desarrollo de ECV está fuera de toda duda. Según la Encuesta Europea de Salud en España¹⁸³, la prevalencia de DM es del 6,8%. Además, según Bertomeu et al¹³⁵, en nuestro país el 8% de la población tendría un metabolismo glucémico alterado en ayunas y hasta un 17% serían intolerantes a la glucosa. Al igual que ocurre con la HTA, el desconocimiento del estado diabético afecta al 50% de la población y el grado de control de la DM por los médicos de atención primaria no supera el 30%. Cifras elevadas de glucemia sin llegar a los límites diagnósticos de DM se relacionan con mayor riesgo de eventos coronarios. Se ha demostrado que los individuos con intolerancia a la glucosa oral tienen un riesgo de morir por ECV que es de 2 veces el de quienes tienen un metabolismo de la glucosa normal, constituyendo la principal causa de mortalidad en diabéticos¹⁸⁷. Además, los pacientes con IAM que tienen elevadas cifras de glucemia presentan mayor número de complicaciones intrahospitalarias y tienen un peor pronóstico a largo plazo. Esto ha hecho que, en la última década, la hiperglucemia se haya convertido *per se* en un factor de riesgo cardiovascular independiente. Según datos del EuroHeart Survey on Diabetes and the Heart¹⁸⁸, se estima que sólo el 40% de los individuos con enfermedad coronaria tienen un metabolismo

de la glucosa completamente normal. Según el EUROASPIRE IV¹¹⁸⁹ sólo el 50% de los pacientes con antecedentes de cardiopatía, diabéticos conocidos, tenían la hemoglobina glicosilada < 7%.

Por tanto, la DM está alcanzando proporciones de auténtica epidemia, con un crecimiento paralelo al de la obesidad en nuestro país. Además, hay que tener en cuenta que estas cifras se han obtenido sin la realización de pruebas específicas de detección de DM, por lo que es probable que únicamente estemos viendo la punta del iceberg¹³⁵.

En el estudio de Orozco et al¹⁸⁷ sobre tendencias de mortalidad en España entre 1998 y 2013 se aprecia una reducción de la mortalidad por DM en varones del 25.3% y en mujeres del 41.4%. Mostrando diferencias interprovinciales dentro del territorio nacional que van desapareciendo en los últimos años del estudio, a excepción de la CA de Canarias, donde se produjeron las mayores tasas de mortalidad por diabetes sin apreciarse este descenso¹⁸⁷.

HIPERCOLESTEROLEMIA

Según la Encuesta Europea de Salud, en España¹⁸³, el 16,5% de la población general tiene hipercolesterolemia. Al igual que sucede con la DM y la HTA, una parte muy importante de los pacientes dislipémicos no están siendo tratados y únicamente el 30% de los tratados cumplen los objetivos terapéuticos prefijados. Este problema no sólo surge desde el ámbito de la atención primaria. A pesar de la sólida evidencia existente sobre el beneficio del tratamiento con estatinas, el estudio

PREVESE¹⁹⁰, observó que sólo el 6,7% de los pacientes dados de alta por un infarto agudo de miocardio recibieron fármacos hipolipemiantes y no hubo diferencias significativas en el control lipídico a los 6 meses de seguimiento. El estudio PREVESE II¹⁹¹, realizado años después, registró un aumento significativo, aunque insuficiente, de prescripción de estatinas (30,5%). Según datos del EUROASPIRE II Survey, el 64% de los pacientes con enfermedad coronaria toma fármacos hipolipemiantes y alrededor del 53% no tiene un buen control terapéutico, cifras que sitúan a España en torno a la media europea.

Figura 12. Evolución del porcentaje de población adulta de más de 15 años, que padece hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes, desde 1993 a 2014¹⁸³.



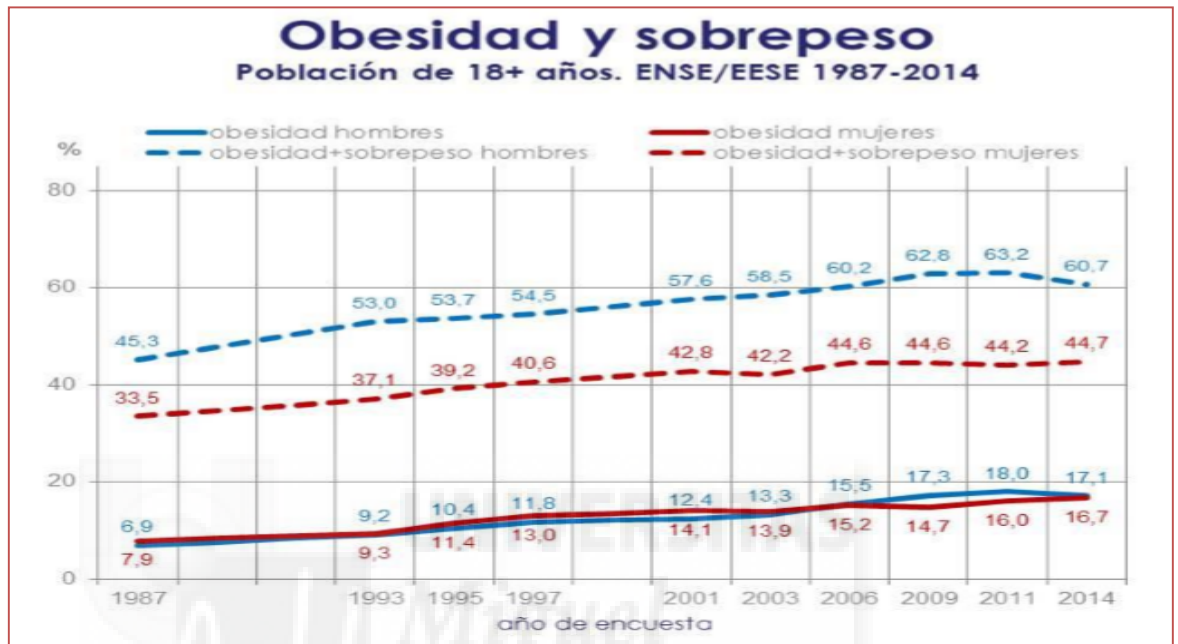
En el período de 1993 a 2014, la hipertensión ha pasado de 11,2% a 18,4%, la diabetes de 4,1% a 6,8% y el colesterol elevado de 8,2% a 16,5%.

En el estudio EUROASPIRE IV¹⁸⁹ publicado en 2016, el 80% de los pacientes con antecedentes de cardiopatía tienen el colesterol LDL mayor de 70 mg/ml (1,8 mmol/l) y más del 80% de estos pacientes llevan tratamiento con estatinas.

OBESIDAD

La prevalencia de obesidad ha aumentado de forma importante. Según la Encuesta Nacional de Estadística de los años 1987 a 2014¹⁸³, la prevalencia de obesidad en adultos alcanzaba el 16,91% en 2014. Desde 1987, la obesidad en mujeres ha pasado de un 8% a un 16,7% en 2014. En hombres el ascenso ha sido aún mayor, pasando de un 7% en 1987 a un 17,1% en 2014. En cuanto al sobrepeso (sin obesidad), la prevalencia se mantiene en valores mucho más estables, desde el 32,3% en 1987 al 35,7% en 2014. Las diferencias por sexo son muy marcadas en el caso del sobrepeso. En el 2014, la prevalencia conjunta de obesidad y sobrepeso en la población adulta residente en España era del 52,7% (60,7% de los hombres y 44,7% de las mujeres).

Figura 13. Evolución de la prevalencia de obesidad según sexo en la población adulta de más de 18 años, desde 1987 a 2014 y de la prevalencia conjunta de obesidad y sobrepeso en el mismo período¹⁸³.



La obesidad es un importante factor de riesgo de IC. Según el estudio EUROASPIRE IV¹⁸⁹, el 37,6% de los pacientes europeos con antecedentes de cardiopatía tienen obesidad ($IMC \geq 30$) y el 58,2% obesidad abdominal.

Paradójicamente, en la IC con FE reducida, un IMC alto parece ser beneficioso¹⁹². El 50% de los pacientes con IC presentan una FEVI preservada. En el estudio de Haass et al.¹⁹², se estudió la relación del IMC con los eventos adversos en pacientes con IC con FE preservada, evidenciándose que, independientemente de otras variables pronósticas, existe una relación en forma de U entre el IMC y las tasas de eventos

adversos, existiendo una mayor tasa de eventos adversos en las categorías más baja ($IMC \leq 23,5 \text{ Kg/m}^2$) y más alta ($IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$). Curiosamente, la menor incidencia de resultados adversos se observó en los pacientes con IC con FE preservada que tenían moderadamente sobrepeso (IMC entre 26,5 y 30,9 Kg/m^2), y la hospitalización por IC sólo aumentó significativamente en pacientes con IMC de 35 kg/m^2 . Además, los pacientes con el IMC más alto (35 Kg/m^2) tenían una mediana de NT-proBNP de sólo 254 pg / mL, y aquellos con el IMC más bajo (23,5 kg/m^2) tenían un nivel mediano de NT-proBNP casi 3 veces superior.

La evolución de la mortalidad por ECV ha experimentado un retroceso desde la mitad de la década de los setenta. Tanto el conocimiento de la patogenia de las ECV como la mejora terapéutica de estos años han propiciado que el impacto de aquellas haya sido progresivamente menor. Además, al igual que todos los países de la cuenca mediterránea, en España se dan unas condiciones que permiten el desarrollo de un estilo de vida cardiosaludable, caracterizado por la adopción de una vida activa desde el punto de vista físico y de una dieta rica en frutas, hortalizas y verduras. Estos condicionantes y una posible resistencia genética natural a la aterosclerosis son parcialmente la causa de este fenómeno¹³⁵. No obstante, el abandono de parte de estos hábitos y el aumento de la esperanza de vida de la población española han originado incremento de HTA, DM, dislipemia y obesidad. Siendo la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular elevada en la población española.

Por ello, se precisan estudios que aborden de forma integral los factores de riesgo modificables y la forma en que se está incidiendo en ellos para que podamos identificar y modificar los problemas que impiden una actitud integral de prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Además, la monitorización de la frecuencia poblacional de estos factores es fundamental para el establecimiento de planes sanitarios, tanto en la fase de planificación como para evaluar la eficacia de las intervenciones preventivas^{135,193}.

15. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD POR IC EN ESPAÑA, SEGÚN LAS DIFERENTES COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Existen escasos trabajos publicados sobre mortalidad general y mortalidad prematura por IC en España y su distribución a nivel nacional. Además, los estudios publicados en décadas anteriores sobre tendencias de mortalidad por IC presentan disparidad de criterios en cuanto a los métodos utilizados y, por ello, no pueden compararse directamente.

Por un lado, la certificación de la causa básica de defunción en los enfermos con IC es difícil por ser esta entidad un estadio final común a diversas enfermedades. En la clínica no existe un acuerdo universal sobre la definición de IC y es una necesidad ampliamente reconocida el que existan unos criterios consistentes en aspectos clínicos, epidemiológicos y de investigación para que las comparaciones entre los diversos estudios puedan ser posibles. En este sentido, la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado unas guías para el diagnóstico de IC^{1,193} y también en España se han llevado a

cabo iniciativas semejantes. La Sociedad Española de Cardiología, publicó una serie de guías de práctica clínica sobre los temas más relevantes de Cardiología, y el Grupo de IC de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias¹⁰³, ha elaborado unas guías de diagnóstico, clasificación y tratamiento de la IC y del shock cardiogénico. Entre los objetivos de estas guías se encuentra conseguir una mejora en la clasificación de la IC para poder conocer la verdadera incidencia y prevalencia de esta enfermedad y poder hacer una mejor clasificación de los pacientes¹³¹.

Por otro lado, la codificación de la IC se modificó en la novena revisión de la CIE, que entró en vigor en 1980 y que fue obligatorio en España desde 1992, lo que supuso un cambio de nomenclatura que afectaba a la homogeneidad de los estudios. Así, se utilizaron registros codificados según el sistema CIE-9 o CIE-10, a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias. De esta forma, diversos autores han demostrado una notable variabilidad interinstitucional y falta de fiabilidad de los diagnósticos de IC presentes en registros administrativos¹³⁴. Estas dificultades han impedido que se conozcan las características de la mortalidad por IC en las décadas anteriores.

En el año 2001, Boix Martínez et al.¹³¹ publicaron un estudio sobre tendencias de mortalidad por IC en España, desde el año 1977 al 1998. Al igual que el resto de países desarrollados, en España ha habido una disminución de la mortalidad por IC. Si tenemos en cuenta la distribución de las tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo desde 1977, se evidencia que en los varones este descenso de la mortalidad fue del 40%. Sin embargo, en las mujeres esta tendencia descendente no fue tan acusada, alcanzando una

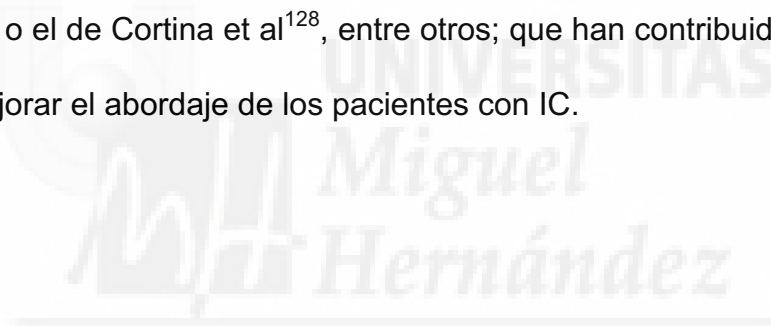
disminución del 30%. En los varones, el número absoluto de defunciones se mantuvo constante mientras que en las mujeres aumentó a expensas de los grupos de edad más avanzados. Al analizar la distribución geográfica de las tasas de mortalidad por IC en España entre 1977 y 1998, se evidenciaron importantes diferencias interprovinciales con oscilaciones de hasta un 70%, lo que resulta muy preocupante. Las tasas más elevadas correspondían a Andalucía, Baleares, Castellón, Girona y Melilla. Las más bajas al País Vasco, Guadalajara, Segovia y Soria¹³¹. La edad de defunción por IC ha aumentado en las últimas décadas de 80 a 82.7 años, siendo unos 5 años mayor en la población femenina; evidenciándose así, un mayor número de muertes en mujeres respecto a los hombres, a partir de una determinada edad¹³². Esta mejora en la reducción de la mortalidad asociada a la IC se ha debido a una mayor accesibilidad, durante las últimas décadas, a las guías de práctica clínica, a la publicación de protocolos y guías de actuación generales y específicas; además, de los estudios de investigación realizados en diferentes CCAA. Esto ha permitido conocer mejor la situación de esta enfermedad e iniciar una serie de medidas y actuaciones que están contribuyendo a mejorar el manejo de la IC en los últimos años.

Así, en Galicia se han publicado estudios como el GALICAP¹⁹⁴, el GALICEP¹⁹⁵ y el INCARGAL¹⁹⁶ entre otros^{2,197,198,199,200}, que pusieron de manifiesto las altas tasas de mortalidad por IC entre los años 1999 y 2005, y estudiaron el perfil de la población gallega con IC.

En Andalucía, el IV Plan Andaluz de Salud¹⁷⁸ y varios estudios publicados, como el de Jiménez-Navarro et al.²⁰¹ también pusieron de

manifiesto las características de la población andaluza y las altas tasas de mortalidad por IC.

En la Comunidad Valenciana, desde 2001 se han publicado cuatro Planes de Salud, con diferentes objetivos, pretendían priorizar en distintos problemas de salud y áreas de intervención, consiguiendo mejoras en el control de los factores de riesgo y en la salud de la población. El último de ellos, ha sido publicado en el año 2016. Hecho que también se ha traducido, de forma secundaria, en una mejora de la mortalidad prematura por IC. Al igual que otros estudios publicados en este período de estudio, como el de Lacasa et al²⁰², el de Sayago et al¹³⁴, o el de Cortina et al¹²⁸, entre otros; que han contribuido a conocer y a mejorar el abordaje de los pacientes con IC.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





HIPÓTESIS:

- La adopción de medidas de prevención primaria y secundaria sobre la población española a edades más tempranas, evitando el número de eventos cardiovasculares, deben reflejar una disminución en las tasas de mortalidad prematura por IC. Esta disminución no es homogénea entre las diferentes comunidades autónomas pudiendo presentar inequidades.

OBJETIVO PRINCIPAL:

-Analizar las tendencias y características de la mortalidad prematura por IC entre los años 1999 y 2013 en España.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

-Conocer los patrones geográficos de mortalidad por IC en España

-Analizar las diferencias existentes en cuanto a mortalidad prematura por IC entre las CCAA y entre ambos sexos.



MATERIAL Y MÉTODOS





Tipo de diseño: Diseño observacional, tipo de estudio descriptivo transversal, ecológico . Se trata de un estudio de tendencias de mortalidad prematura (MP) por IC en España por CCAA, en el periodo comprendido entre 1999 y 2013. Se define mortalidad prematura como cualquier fallecimiento por IC en menores de 75 años.

Población de estudio:

Descripcion de la Muestra Se ha analizado la MP por IC en españoles residentes con edades entre 0 y 74 años, por CCAA, cuya causa básica de muerte ha sido definida por los códigos CIE-10 I50 . (Código de Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión (CIE-10) I50,) durante el período de estudio comprendido entre 1999 y 2013.

Ámbito geográfico y período temporal. El estudio fue llevado a cabo sobre la población española residente en el territorio nacional, entre los años 1999 y 2013.

Criterios de inclusión: Ciudadanos españoles residentes en el territorio nacional, de ≤ 75 años de edad, fallecidos por IC durante el período de estudio comprendido entre los años 1999 y 2013, cuya causa básica de muerte ha sido definida por el código CIE-10 I50.

Criterios de exclusión: Todas las condiciones diferentes a los criterios de inclusión.

Método de muestreo:

Muestreo no probalístico consecutivo Los datos son exhaustivos de toda la población que cumple los criterios de inclusión.

Tamaño muestral:

Se ha analizado un total de 30092 defunciones prematuras por IC en todo el periodo de estudio, de los que el 61,6% fueron hombres y el 38,4% mujeres.

Variables de estudio:

-Mortalidad por insuficiencia cardíaca: Variable cuantitativa. Medida en forma de tasas de mortalidad, es la proporción de personas fallecidas por IC (como diagnóstico principal) respecto al total de la población española durante el período de estudio.

-APC: Porcentaje de cambio medio anual de mortalidad por IC. Medida que permite analizar los cambios de tendencias dentro del período de estudio, describiendo la proporción de incremento o decremento de las tasas de mortalidad por unidad de tiempo.

Valores de APC:	Interpretación:
APC -0.5 a 0.5.....	Estable
APC 0.5 a 1.5.....	Ligeramente creciente
APC \geq 1.5	Creciente
APC -0.5 a -1.5.....	Ligeramente decreciente
APC \leq -1.5.....	Decreciente

-Edad: Variable cualitativa categórica. En este caso se clasificó en grupos de edad < 50 años, 50-64 años y 65-74 años.

-Sexo: Variable cualitativa dicotómica. Mujer u hombre.

-Comunidad Autónoma: Entidad territorial administrativa española que, dentro del ordenamiento jurídico constitucional estatal, está dotada de cierta autonomía legislativa con representantes propios, y determinadas competencias ejecutivas y administrativas. Existen 17 CCAA en el territorio nacional, que son: Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, La Rioja, Aragón Castilla y León, Cataluña, Comunidad de Madrid, Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana, Extremadura, Andalucía, Región de Murcia, Baleares, Canarias, Ceuta y Melilla.

Fuente de datos y recogida de datos:

Los datos utilizados tanto para defunciones como para poblaciones se recogieron a través del Instituto Nacional de Estadística¹⁴¹, mediante solicitud oficial. Las poblaciones utilizadas fueron obtenidas del padrón continuo.

Estrategias de búsqueda:

Se han realizado las siguientes búsquedas:

-Bases de datos y otros recursos consultados en Internet.

Medline/ PubMed.

Búsqueda manual (google).

En Medline/PubMed:

Se utilizaron los siguientes términos MeSH, entre otros:

- Search ("Heart Failure"[Mesh]) AND "Heart Failure/classification"[Mesh])
- Search ("Mortality, Premature"[Mesh] AND "Heart Failure" [Mesh])
- Search ("cardio-Renal Syndrome"[Mesh])
- Search ("Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND "Heart Failure" [Mesh])
- Search ("epidemiology"AND "Heart Failure"[Mesh])
- Search ("etiology"[Subheading] AND "Heart Failure"[Mesh])
- Search ("Diabetes Complications" AND "Heart Failure"[Mesh])

Se limitó la búsqueda estableciendo los siguientes límites:

- Published in the last: 20 years.
- Type of article: Clinical Trial, Review, Meta-Analysis, Practice Guideline, Observational Study, Multicenter study, Randomized Controlled Trial.
- Species: Humans.
- Languages: English.
- Text availability: Abstract, Free full text y Full text.

*También se han realizado búsquedas manuales obteniendo revisiones sistemáticas de relevancia pertenecientes a la SEC (Sociedad Española de

Cardiología), a la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) y a la AHA (American Heart Association), entre otras.

Aspectos éticos: En España, el cálculo de tablas de mortalidad es una tarea tradicional del INE¹⁴¹, cuyo origen se remonta a 1945. Los datos de mortalidad y de población analizados son cifras oficiales procedentes de los registros nacionales del INE¹⁴¹. Se solicitó a esta institución la explotación de los datos, teniendo en cuenta la confidencialidad, aplicando la ley de protección de datos vigente. Son bases de datos anonimizadas, que se utilizan a través de solicitud previa informando que es para hacer una investigación.

Estrategia de Análisis estadístico:

Para conocer las tendencias temporales se han calculado tasas de mortalidad ajustadas por edad (TAE) mediante el método directo (población estándar europea 2013)^a en grupos quinquenales de edad, por año, CCAA y para cada sexo, con un intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Para evaluar el cambio en la mortalidad prematura (MP) a lo largo del periodo de estudio, se han ajustado modelos de regresión de Poisson al logaritmo del número de defunciones, tomando como offset el logaritmo de la población, y ajustando por los grupos de edad < 50 años, 50-64 años y 65-74 años. Para cada segmento ajustado, se ha calculado el porcentaje de cambio medio anual (APC) de mortalidad se ha estimado mediante la expresión $(\exp(\beta) - 1) \cdot 100\%$, donde el parámetro β corresponde a la variable año de defunción. Se ha calculado el APC con un IC95%, y se ha estimado por CCAA y sexo.

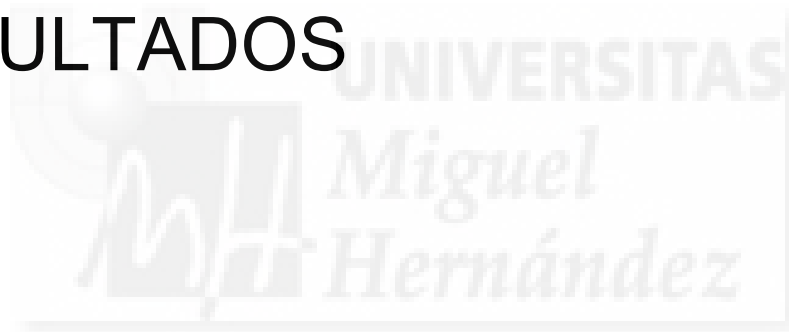
Se ha calculado el porcentaje de TAE del año 1999 de cada CCAA respecto a la media nacional, para cada sexo, según la expresión $(TAE_i / TAE_{nacional}) \times 100\%$, para la CCAA *i*-ésima.

Se representa en mapas la situación inicial en el año 1999, identificando las áreas donde el IC 95% de la TAE de la CCAA correspondiente excluye el IC 95% de la TAE nacional, o sea, donde hay diferencias significativas al 95%. Este mapa es meramente descriptivo, y no tiene por objeto identificar excesos de mortalidad por CCAA. Se realiza para cada sexo por separado.

Los análisis se han realizado mediante el programa estadístico R 3.3.1.



RESULTADOS





Durante el periodo de estudio analizado, en el año 1999 en España hubo un total de 2.457 defunciones prematuras por IC, siendo un 58,4 % varones y 41,6 % mujeres y en el año 2013 hubo 1.587 defunciones por IC, un 68,7% en hombres y un 31,3% en mujeres.

Se ha analizado un total de 30.092 defunciones prematuras por IC en todo el periodo de estudio, de los que el 61,6% fueron hombres y el 38,4% mujeres. La mortalidad prematura por IC para menores de 75 años supone el 10,9% de la mortalidad por IC para todas las edades.

En las tablas 7 y 8 se muestra las TAE de mortalidad prematura por insuficiencia cardíaca y su IC 95% para el año 1999 y para el 2013, así como el APC y su IC95% de todo el periodo. Se muestran a nivel nacional y para cada CCAA, separado por sexos.

Tabla 7. Mortalidad por IC en hombres.

CCAA	1999		2013		APC (%)	IC 95%
	TAE	IC 95%	TAE	IC 95%		
NACIONAL	4,36	(4,13; 4,59)	2,98	(2,80-3,16)	-2,27	(-2,98; -1,56)
Andalucía	6,62	(5,92 ; 7,32)	4,62	(4,06 ; 5,17)	-2,02	(-3,02 ; -1,01)
Aragón	3,28	(2,24 ; 4,31)	2,25	(1,36 ; 3,14)	-4,06	(-5,98 ; -2,09)
Asturias	2,79	(1,77 ; 3,81)	3,34	(2,18 ; 4,49)	0,32	(-2,53 ; 3,26)
Baleares	7,24	(5,05 ; 9,43)	3,88	(2,46 ; 5,31)	-5,08	(-7,27 ; -2,85)
Canarias	4,62	(3,28 ; 5,96)	1,73	(1,05 ; 2,40)	-4,43	(-6,61 ; -2,21)
Cantabria	3,85	(2,06 ; 5,63)	6,58	(4,32 ; 8,83)	3,97	(0,73 ; 7,31)
Castilla y León	3,35	(2,62 ; 4,08)	2,08	(1,49 ; 2,67)	-4,84	(-6,77 ; -2,86)
Castila La Mancha	3,57	(2,65 ; 4,49)	2,06	(1,36 ; 2,77)	-6,30	(-8,59 ; -3,94)
Cataluña	4,05	(3,51 ; 4,60)	3,27	(2,81 ; 3,74)	-2,45	(-3,71 ; -1,18)
Comunidad Valenciana	5,15	(4,36 ; 5,93)	2,70	(2,17 ; 3,23)	-5,40	(-6,75 ; -4,03)
Extremadura	4,09	(2,77 ; 5,40)	4,12	(2,80 ; 5,45)	-2,79	(-4,65 ; -0,88)
Galicia	4,10	(3,30 ; 4,91)	2,74	(2,10 ; 3,38)	-3,76	(-5,55 ; -1,94)
Madrid	3,42	(2,83 ; 4,02)	2,15	(1,72 ; 2,59)	-3,25	(-4,67 ; -1,81)
Murcia	3,98	(2,62 ; 5,35)	2,89	(1,85 ; 3,92)	-2,20	(-4,56 ; 0,21)
Navarra	3,19	(1,57 ; 4,80)	1,80	(0,61 ; 2,99)	-5,54	(-9,37 ; -1,54)
País Vasco	3,30	(2,46 ; 4,14)	1,41	(0,89 ; 1,93)	-4,69	(-6,88 ; -2,44)
Rioja	2,47	(0,49 ; 4,45)	1,46	(0,01 ; 2,91)	-3,65	(-7,60 ; 0,46)
Ceuta	8,32	(-0,21 ; 16,86)	7,15	(-0,18 ; 14,48)	-0,77	(-7,33 ; 6,26)
Melilla	3,18	(-3,05 ; 9,40)	9,37	(-1,29 ; 20,03)	2,91	(-5,34 ; 11,88)

APC, Porcentaje de cambio medio anual; CCAA, Comunidades autónomas; IC, Intervalo de confianza; TAE, Tasa de mortalidad ajustada por edad.

Tabla 8. Mortalidad por IC en mujeres.

CCAA	1999		2013			
	TAE	IC 95%	TAE	IC 95%	APC (%)	IC 95%
NACIONAL	2,66	(2,50; 2,83)	1,29	(1,17-1,40)	-4,53	(-5,25; -3,81)
Andalucía	4,53	(3,99; 5,06)	2,16	(1,80; 2,52)	-4,72	(-5,75; -3,69)
Aragón	2,26	(1,43; 3,09)	1,13	(0,51; 1,74)	-6,59	(-9,04; -4,08)
Asturias	1,70	(0,99; 2,42)	1,32	(0,65; 1,98)	-6,67	(-9,53; -3,72)
Baleares	3,00	(1,68; 4,31)	2,64	(1,44; 3,84)	-1,67	(-4,51; 1,25)
Canarias	2,73	(1,78; 3,68)	0,83	(0,36; 1,30)	-6,38	(-9,56; -3,08)
Cantabria	2,48	(1,18; 3,78)	1,26	(0,32; 2,20)	-6,97	(-11,38; -2,34)
Castilla y León	1,82	(1,31; 2,33)	0,58	(0,28; 0,89)	-8,53	(-10,45; -6,57)
Castila La Mancha	1,99	(1,34; 2,63)	1,01	(0,51; 1,51)	-6,41	(-8,37; -4,41)
Cataluña	2,58	(2,17; 2,98)	1,13	(0,87; 1,40)	-5,11	(-6,18; -4,02)
Comunidad Valenciana	3,08	(2,52; 3,64)	1,38	(1,01; 1,74)	-7,63	(-9,03; -6,20)
Extremadura	3,69	(2,54; 4,84)	1,12	(0,45; 1,79)	-7,10	(-9,44; -4,70)
Galicia	2,08	(1,56; 2,61)	1,35	(0,92; 1,78)	-5,28	(-6,80; -3,74)
Madrid	2,00	(1,59; 2,41)	1,14	(0,85; 1,42)	-5,76	(-7,55; -3,93)
Murcia	2,22	(1,29; 3,14)	1,13	(0,49; 1,78)	-5,18	(-8,40; -1,85)
Navarra	2,08	(0,85; 3,31)	0,00	(0,00; 0,00)	-15,17	(-20,79; -9,15)
País Vasco	1,22	(0,75; 1,70)	0,66	(0,31; 1,01)	-5,02	(-7,46; -2,52)
Rioja	2,42	(0,63; 4,22)	0,41	(-0,40; 1,22)	-8,86	(-13,99; -3,42)
Ceuta	2,00	(-1,92; 5,92)	0,00	(0,00; 0,00)	-6,38	(-13,81; 1,68)
Melilla	14,68	(2,87; 26,49)	1,50	(-1,44; 4,43)	-12,07	(-18,98; -4,57)

APC, Porcentaje de cambio medio anual; CCAA, Comunidades autónomas; IC, Intervalo de confianza; TAE, Tasa de mortalidad ajustada por edad.

En España, en el año 1999 la TAE de mortalidad prematura por IC fue de 4,36/100.000 habitantes en varones y 2,66/100.000 habitantes en mujeres. En el año 2013, la TAE por IC en varones fue de 2,98 y en mujeres de 1,29 produciéndose una reducción media anual (APC) en todo el periodo del 2,27% y 4,53% respectivamente.

Es necesario especificar que los resultados obtenidos sobre mortalidad referentes a las CCAA de Ceuta y Melilla para ambos sexos, no son estadísticamente significativos y están sometidos a una gran variabilidad, por lo que no se pueden considerar representativos.

En el año 1999, la CA que presentó la tasa más alta de mortalidad prematura por IC en varones fue Baleares, con una TAE de 7,24 (IC95%, 5,05 a 9,43); seguida de Andalucía con una TAE 6,62 (IC 95% 5,92 a 7,32); Canarias con TAE de 4,62 (IC95% 3,28 a 5,96) y Galicia con una TAE de 4,10 (IC95% 3,30 a 4,91). La CA de menor mortalidad fue La Rioja con una TAE de 2,47 (IC95% 0,49 a 4,45); seguida de Asturias con una TAE de 2,79 (IC95% 1,77 a 3,81); Navarra con una TAE de 3,19 (IC95% 1,57 a 4,80) y País Vasco con TAE 3,30 (IC95% 2,46 a 4,14).

Al final del periodo de estudio, en el año 2013, la Comunidad Autónoma con más mortalidad prematura en varones (Tabla 9) fue Cantabria, con una TAE del 6,58 (IC 95% 4,32 a 8,83); seguida de Andalucía con TAE del 4,62 (IC95% 4,06 a 5,17); Extremadura con una TAE de 4,12 (IC95% 2,80 a 5,45) y Baleares con TAE de 3,88 (IC95% 2,46 a 5,31). La CA de menor mortalidad fue el País Vasco con una TAE de 1,41 (IC95% 0,89 a 1,93), seguida de La Rioja con una TAE de 1,46 (IC95% 0,01 a 2,91); Canarias con TAE de 1,73 (IC95% 1,05 a 2,40) y Navarra con una TAE del 1,80 (IC95% 0,61 a 2,99).

En mujeres (Tabla 10), en el año 1999, la Comunidad Autónoma con mayor tasa de mortalidad prematura ajustada por edad registrada fue Andalucía, con una TAE del 4,53 (IC95% de 3,99 a 5,06); seguida de Extremadura con una TAE de 3,69 (IC95% 2,54 a 4,84); la Comunidad Valenciana con TAE de 3,08 (IC95% 2,52 a 3,64) y Baleares con TAE de 3,00 (IC95% 1,68 a 4,31). Sin embargo, la CA con la menor tasa de mortalidad prematura ajustada por edad en el año 1999, fue el País Vasco con una TAE de 1,22 (IC95% 0,75 a 1,70); seguida de Asturias con TAE 1,70 (IC95% 0,99 a 2,42); Castilla y León con una TAE del 1,82 (IC95% 1,31 a 2,33) y Castilla La Mancha con una TAE de 1,99 (IC95% 1,34 a 2,63).

En el año 2013, la CA que presentó una mayor tasa de mortalidad ajustada por edad para mujeres fue Baleares, con una TAE de 2,64 (IC95% 1,44 a 3,84). Le siguen: Andalucía con una TAE de 2,16 (IC95% 1,80 a 2,52), la Comunidad Valenciana con TAE 1,38 (IC95% 1,01 a 1,74) y Galicia con una TAE de 1,35 (IC95% 0,92 a 1,78). Las CCAA de Navarra y Ceuta fueron las que presentaron menor tasa de mortalidad en mujeres en el año 2013 (aunque las cifras de Ceuta no las podemos considerar significativas, teniendo en cuenta el intervalo de confianza). Así, a Navarra le sigue la comunidad de La Rioja con una TAE de 0,41 (IC95% -0,40 a 1,22); Castilla y León con TAE de 0,58 (IC95% 0,28 a 0,89) y el País Vasco con una TAE de 0,66 (IC95% de 0,31 a 1,01).

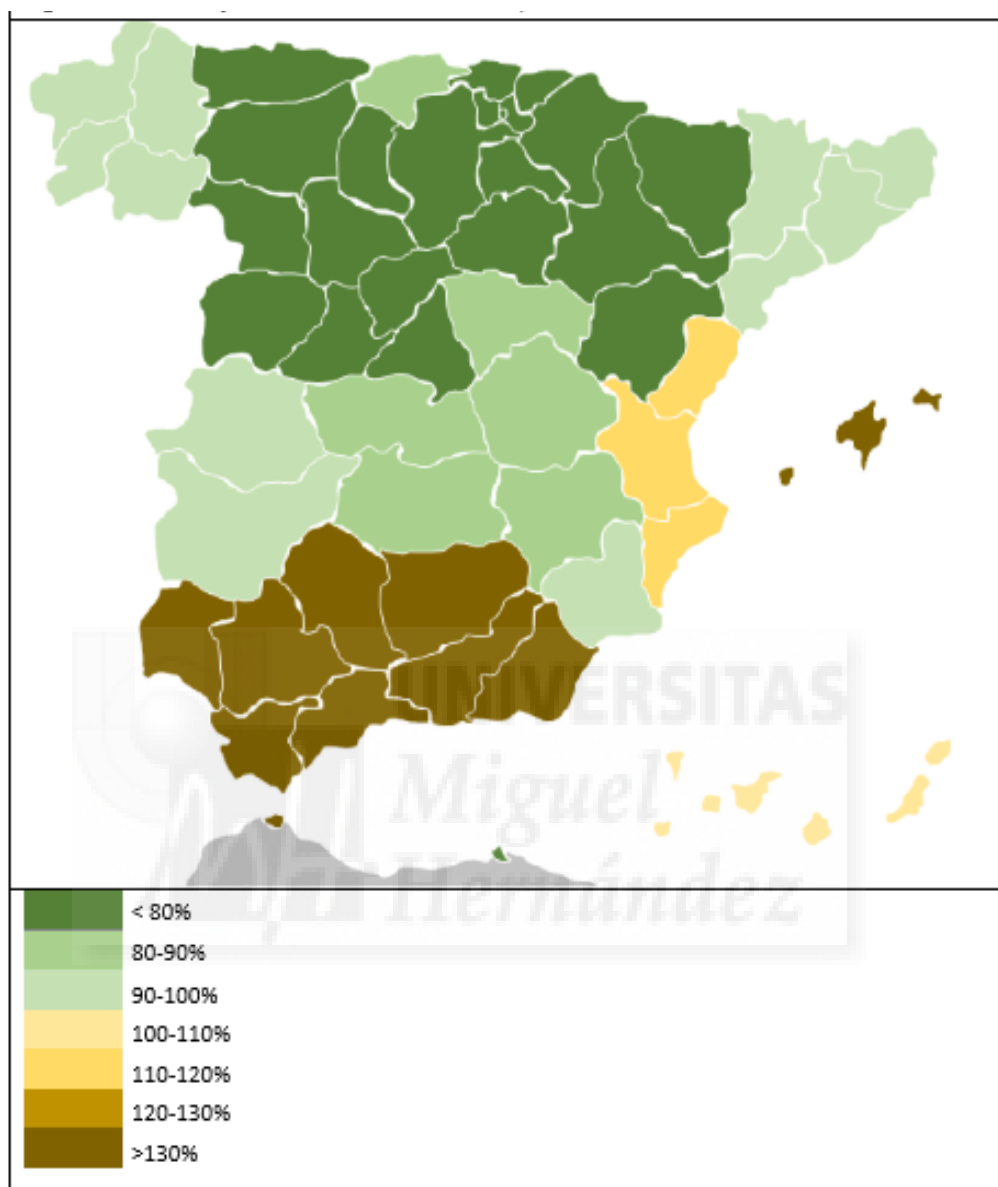
Al tener en cuenta el porcentaje de cambio anual (APC), entre los años 1999 y 2013, se ha detectado una reducción significativa de la mortalidad prematura tanto en hombres como en mujeres. En varones, esta reducción ha sido significativa, exceptuando las CCAA de Asturias, Murcia, La Rioja, Ceuta y

Melilla, donde no ha habido cambios significativos. En Cantabria se ha producido un aumento de la mortalidad prematura reflejado en el APC del 3,97 (IC95%, 0,73 a 7,31). La mayor reducción de la mortalidad durante el periodo de estudio se ha detectado en Castilla La Mancha, mostrando un APC del -6,30 (IC95%, -8,59 a -3,94).

En las mujeres, también se ha evidenciado una reducción significativa de la mortalidad en todas las CCAA, siendo ésta mayor que en el sexo masculino. La excepción fueron las comunidades de Baleares y Ceuta donde los resultados no han sido significativos. La mayor reducción de la mortalidad en el período estudiado tuvo lugar en la comunidad de Navarra con una TAE de 0,00 y un APC de -15,17 (IC95%, -20,79 a -9,15).



Figura 14. Porcentaje de TAE en cada CCAA respecto a TAE nacional. IC – HOMBRES.



En la Figura 14 se muestra el porcentaje de TAE del año 1999 de cada CA respecto a la media nacional, para los hombres.

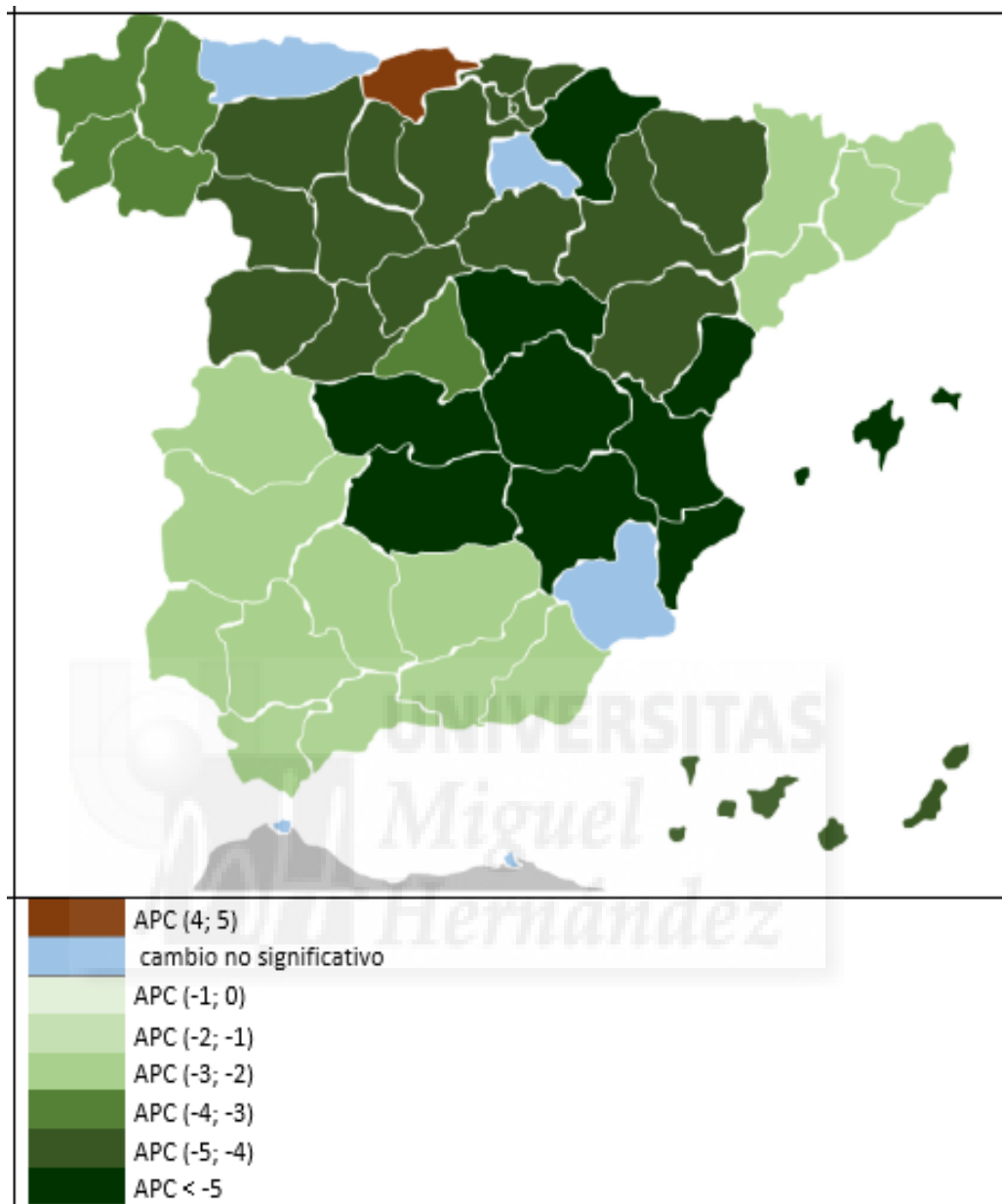
Se aprecia un gradiente de mortalidad norte-sur en el año 1999, detectándose en el norte menor mortalidad que en el sur respecto a la mortalidad nacional.

Se evidencia que las CCAA de Madrid, Castilla y León, Asturias, el País Vasco, Navarra, La Rioja, Aragón y Melilla, presentan un porcentaje de TAE para los hombres menor del 80% respecto a la media nacional, constituyendo las CCAA con menores tasas de mortalidad prematura por IC en hombres de toda España. Le siguen las comunidades de Galicia, Cantabria, Cataluña y Castilla La Mancha con un porcentaje de TAE del 80-90%.

Las CCAA de Extremadura, Murcia y Canarias muestran un porcentaje entre el 90 y 110% respecto al de la tasa nacional.

En la Comunidad Valenciana el porcentaje de TAE es del 110-120%; seguido de Andalucía, Baleares y Ceuta, que son las comunidades que presentan la mayor mortalidad prematura por IC de toda España, con un porcentaje de TAE mayor del 130% respecto a la TAE nacional.

Figura 15. Porcentaje de cambio anual (APC) por CCAA. IC - HOMBRES



La Figura 15 representa el porcentaje de cambio anual en los hombres durante el periodo de estudio. En ella se aprecia un descenso generalizado de la mortalidad por CCAA en el periodo de estudio, salvo el aumento de la mortalidad que ha tenido lugar en Cantabria.

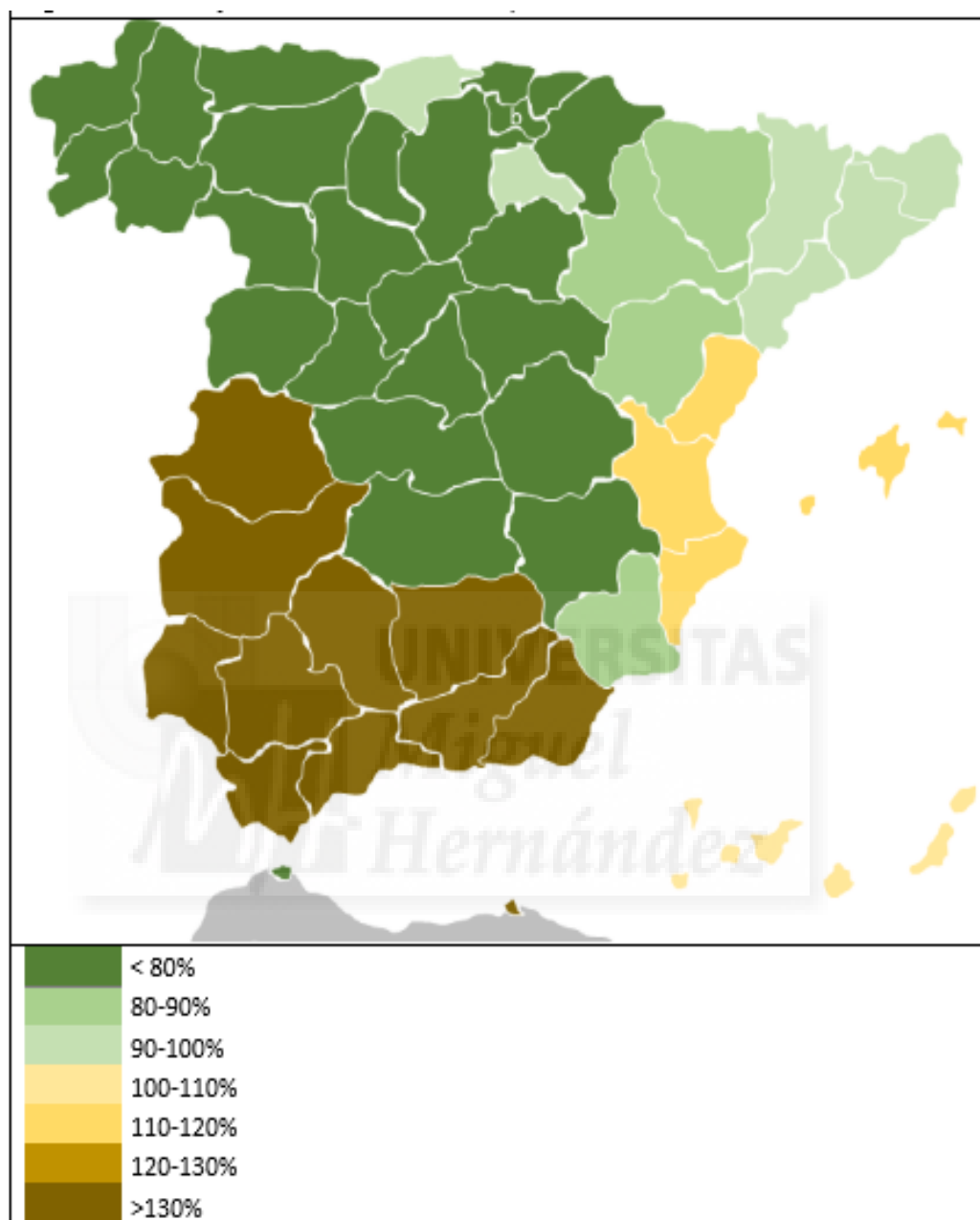
Las CCAA que han presentado una mayor reducción de la mortalidad en el periodo de estudio han sido: Castilla La Mancha, la Comunidad Valenciana, Baleares y Navarra. En Andalucía, Extremadura y Cataluña, a pesar de una reducción significativa de la mortalidad, ésta no ha sido tan llamativa, mostrando un APC entre el -3 y el -2.

En Castilla y León, el País Vasco y Aragón el porcentaje de cambio anual oscila entre -4 y -3.

Las comunidades de Asturias, La Rioja, Murcia, Ceuta y Melilla, representadas en color azul, han presentado una reducción de la mortalidad no significativa entre 1999 y 2013.

Cantabria, sin embargo, ha sido la única comunidad en la que se ha producido un aumento de la mortalidad prematura por IC, representada en la figura en color marrón.

Figura 16. Porcentaje de TAE en cada CCAA respecto a TAE nacional. IC-MUJERES.



En la Figura 16 se muestra el porcentaje de TAE del año 1999 de cada CA respecto a la media nacional, para las mujeres.

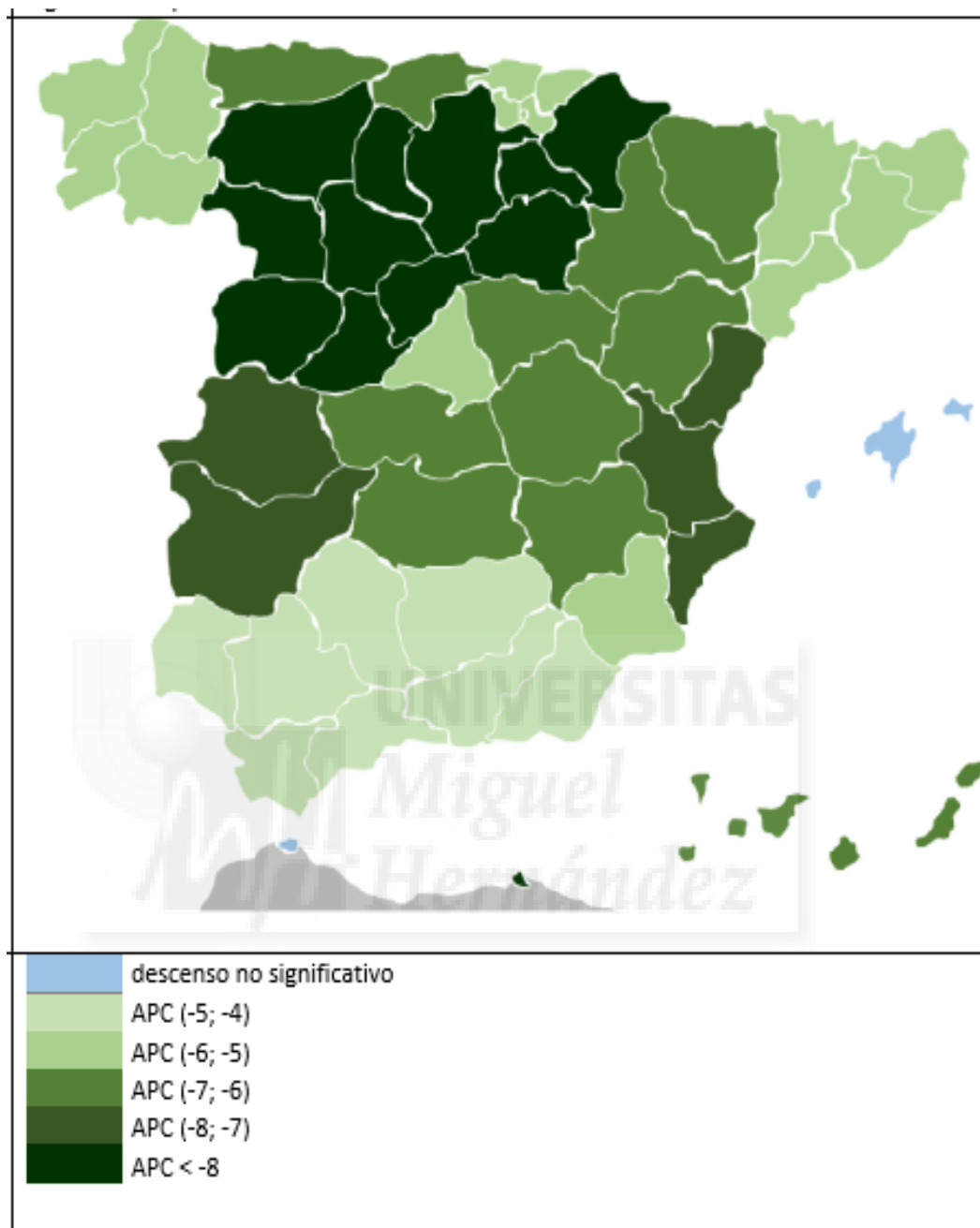
En mujeres, también se aprecia una distribución de la mortalidad nortesur en el año 1999. Al observar las CCAA con menor porcentaje de tasa de mortalidad prematura, representadas en color verde oscuro en la Figura 14, se aprecia una distribución más extensa y uniforme en el territorio de España con respecto a la mortalidad en hombres. Detectándose en el norte y centro del país una disminución de la mortalidad más marcada con respecto a las CCAA de Andalucía, Extremadura y Melilla, donde se evidencia un menor descenso, con un porcentaje de tasa de mortalidad prematura mayor del 130%.

Así, las CCAA con menor tasa de mortalidad prematura en mujeres de España en el año 1999 eran: Galicia, Asturias, País Vasco, Navarra, Castilla y León, Madrid, Castilla La Mancha y Ceuta.

Cantabria, La Rioja, Aragón y Murcia, cuentan con un porcentaje de tasa de mortalidad entre el 80-90%, seguidas de Cataluña, que cuenta con cifras más altas de mortalidad (entre el 90-100% de tasa de mortalidad prematura respecto a la media nacional).

En Baleares y la Comunidad Valenciana se aprecian tasas de mortalidad más elevadas que en el norte del país, acumulando un porcentaje de tasa de mortalidad entre el 110-120% respecto a la tasa de mortalidad nacional.

Figura 17. Porcentaje de cambio anual (APC) por CCAA. IC- MUJERES.



La Figura 17, muestra el porcentaje de cambio anual de la mortalidad prematura por IC durante el período de estudio. Se evidencia un descenso de la mortalidad prematura por IC en todo el país, observándose una mejora más marcada en las CCAA de Castilla y León, La Rioja, Navarra y Melilla (mostrando un APC menor de -8), seguido de Extremadura y la Comunidad Valenciana.

En las CCAA de Andalucía, Galicia, Cataluña, el País Vasco, Murcia y Madrid, aunque se evidencia una mejoría, el descenso de la mortalidad durante los años 1999 y 2013 ha sido menor respecto al resto de CCAA, sobre todo en la Comunidad de Andalucía, con un APC entre -5 y -4.

Únicamente en Ceuta y Baleares este descenso de la mortalidad no ha sido significativo.

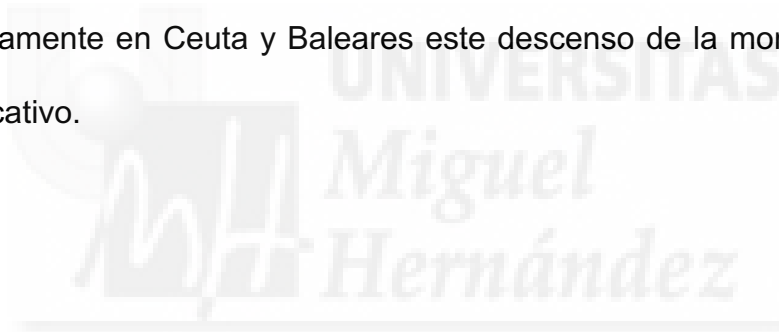
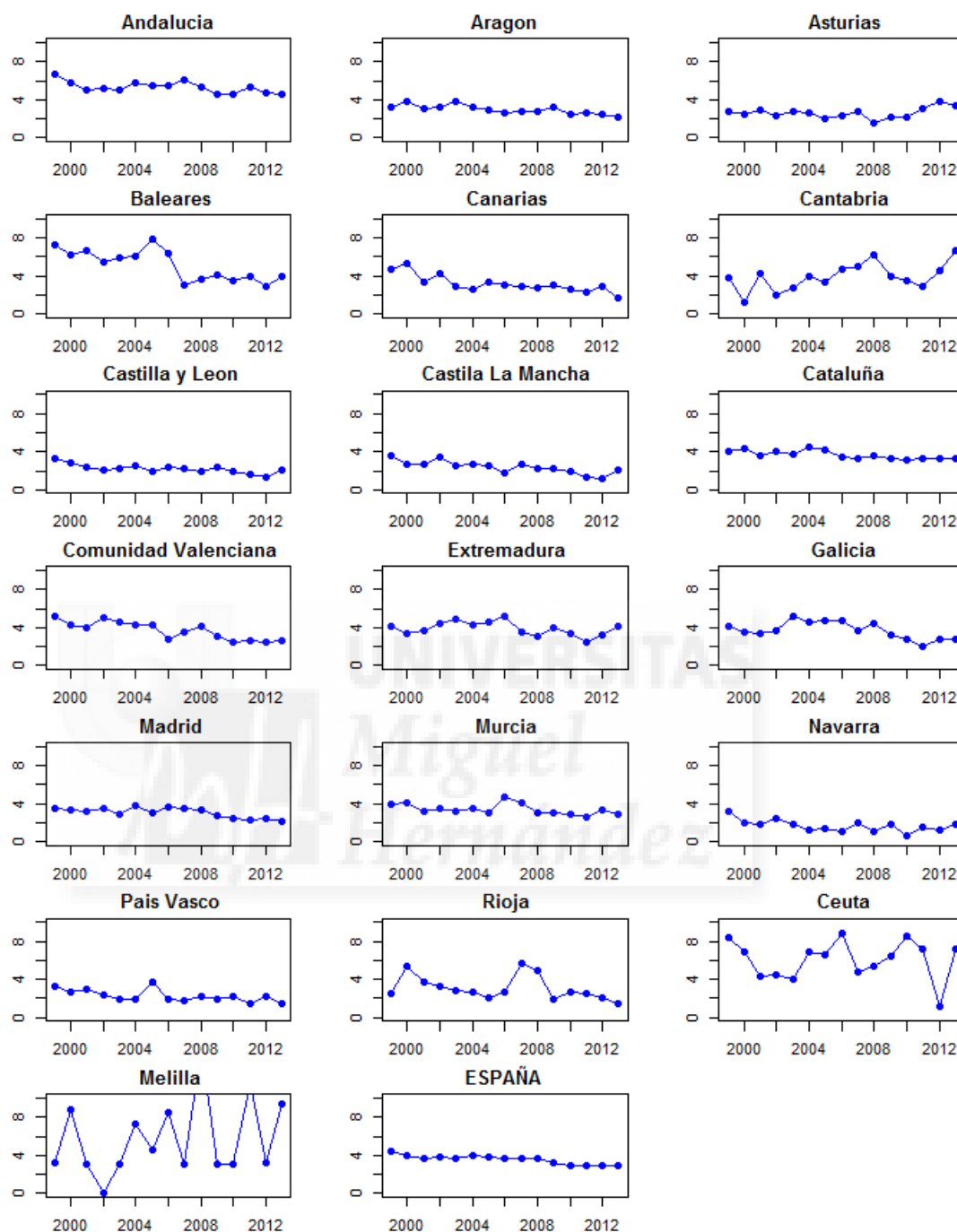


Figura 18. Tasas de mortalidad por IC - HOMBRES



En la Figura 18 se representan las tendencias de las TAEs para los hombres a nivel nacional y para cada CCAA en cada año.

En general, se aprecia una estabilidad en las TAE a lo largo de los años, en todas las CCAA. Concretamente, en Aragón, Cataluña y Madrid, las tasas de mortalidad reflejan una línea con poca variabilidad a lo largo del periodo de estudio y con pendiente decreciente en los últimos años, siendo ésta menos marcada en la CA de Cataluña, que presentaba una TAE al inicio del estudio de 4,05 y al final del mismo de 3,27. Objetivándose un ascenso de la mortalidad en los años 2004 y 2005 (TAE aproximada de 4,40) con posterior descenso y estabilidad en los siguientes años.

En Baleares, que al inicio del periodo contaba con una TAE de 7.24, en el año 2005 presentó un ascenso importante en la mortalidad con TAE en torno a 8,2 con posterior descenso mostrando una pendiente decreciente muy marcada en los años 2006 y 2007, con TAE en este último de 3.2; que se mantuvo menos variable durante los últimos años del estudio.

En Navarra, teniendo en cuenta que al principio del periodo de estudio contaba con una TAE de las más bajas (3,19), ha presentado poca variabilidad, oscilando entre tasas de 0,61 a 2,99 a lo largo de los años; mostrando un descenso significativo al final del periodo con TAE en 2013 de 1,80.

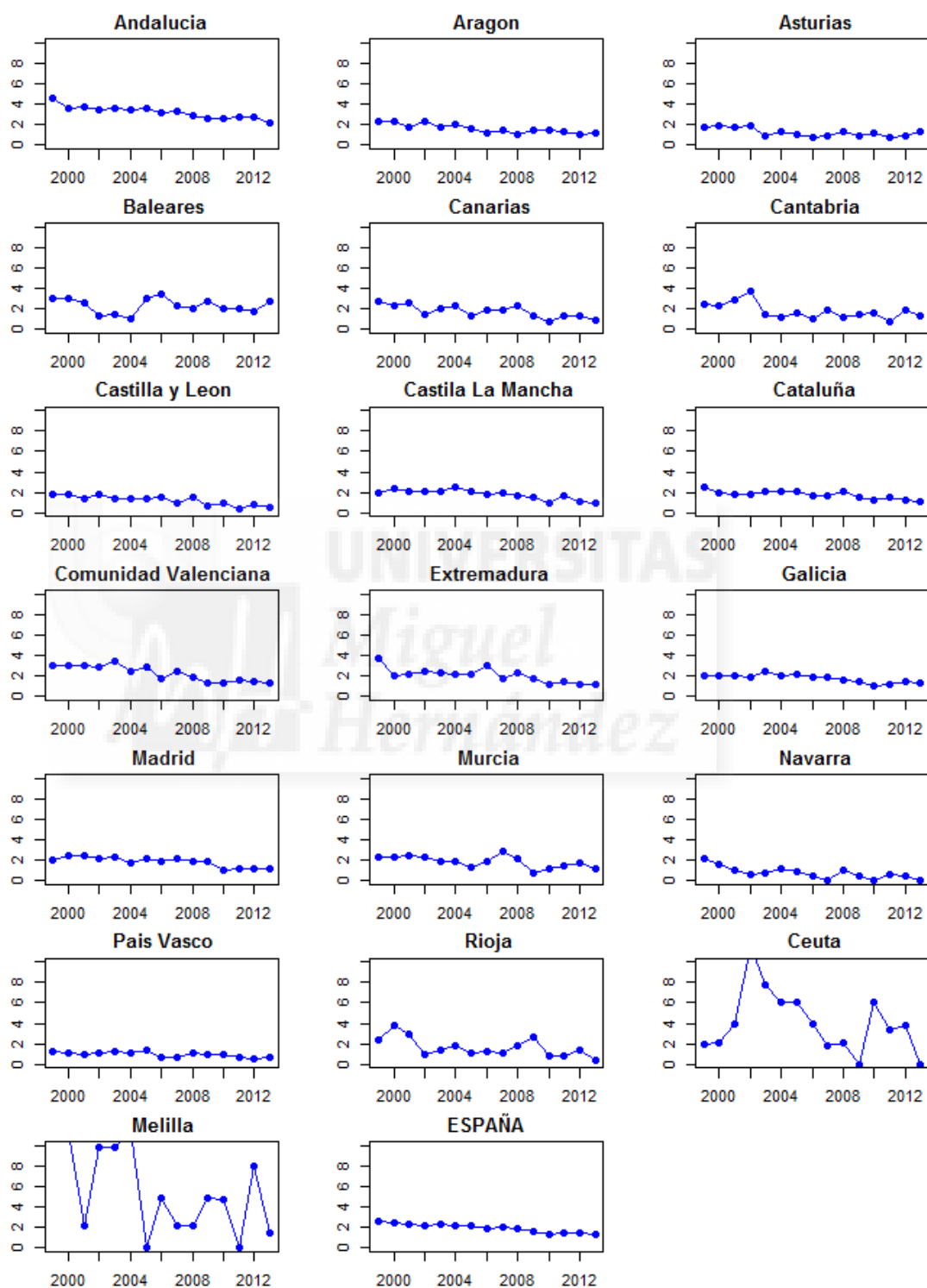
Entre los años 2006 y 2007, se aprecia un leve ascenso de la mortalidad prematura en hombres en las CCAA de Andalucía, Murcia, Extremadura, País Vasco (en 2005) y Cantabria, siendo éste más marcado en Murcia y La Rioja; con posterior descenso y estabilidad en los últimos años del estudio y con tendencia decreciente de las tasas de mortalidad, sobre todo, en la comunidad de La Rioja.

En Cantabria, se aprecia un aumento de la mortalidad con ciertas fluctuaciones durante todo el periodo de estudio; presentando varios picos de mortalidad a lo largo de los años, concretamente en: 2001, 2008 y 2013. En este último año se registraron en esta CA las tasas más altas de mortalidad prematura por IC en hombres en los últimos 15 años (TAE 6,58).

En Ceuta y en Melilla, se aprecia una gran variabilidad en las gráficas con una línea muy discontinua y valores muy dispares entre los distintos años de seguimiento; lo que nos hace considerar estas tasas de mortalidad como no representativas.



Figura 19. Tasas ajustadas de mortalidad por IC - MUJERES



En la Figura 19 se muestran las tendencias de las TAEs a nivel nacional y para cada CCAA en cada año para las mujeres.

En las mujeres, en general, se aprecian tasas de mortalidad prematura más bajas, con una pendiente más decreciente en la gráfica y una menor variabilidad entre los diferentes años de seguimiento. Exceptuando las CCAA de: Cantabria, que muestra un pico de mortalidad en el año 2003; Baleares, registró tasas de mortalidad más altas en el año 2006; en Murcia, también hubo una mayor mortalidad prematura en mujeres en el año 2007 y en la CA de La Rioja, que registró tasas más altas de mortalidad en los años 2000 y 2009.

En las CCAA de Ceuta y Melilla, al igual que en el caso de los hombres, las gráficas muestran una gran variabilidad en los diferentes años de seguimiento y se consideran no representativas de la mortalidad; ya que pueden estar sujetas a errores en la recogida de datos o en la codificación de los diagnósticos de defunción.



DISCUSIÓN





Este apartado se estructura de la siguiente manera:

1. Analisis e interperacion de los resultados obtenidos y comparar los resultados obtenidos con otros estudios similares

2. Analisis de las posibles limitaciones y como se ha controlado

3. Implicaciones para la práctica clínica y Futuras líneas de investigación.

1.- Analisis e interpretación de los resultados obtenidos y comparar los resultados con estudios similares

Entre los años 1999 y 2013 se ha observado un descenso generalizado de la mortalidad prematura por IC tanto a nivel nacional como por CCAA, siendo este descenso más acusado en mujeres que en hombres (evidenciándose un APC del 4,53% en mujeres frente al 2,27% en hombres con un IC 95%). Se ha detectado un aumento significativo de mortalidad prematura en Cantabria para los hombres durante este periodo de estudio, pasando de una TAE de mortalidad por IC de 3,85/100.000 habitantes en 1999 a 6,58/100.000 habitantes en el año 2013.

Los datos obtenidos en nuestro estudio concuerdan con los resultados mostrados en otras publicaciones a nivel europeo. Así, en el año 2012, una publicación en Francia¹³² sobre tendencias de mortalidad en Europa en los últimos 20 años, también muestra este descenso significativo de las tasas de mortalidad, pasando de una TAE al inicio del estudio de 54.2/100.000 habitantes a 32.6/100.000 habitantes al final del periodo de estudio, con una reducción del 40% de la mortalidad. Siendo España uno de los cuatro países

en los que se registró un mayor descenso de las tasas de mortalidad en el período comprendido entre 1987 y 2008 de los 7 países estudiados: Francia, Alemania, Reino Unido, España, Grecia, Suecia y Finlandia; objetivando también un mayor descenso de la mortalidad en el sexo femenino ($p < 0.0001$).

En España, los datos obtenidos en nuestro estudio en cuanto a mortalidad prematura (<75 años) en el periodo de estudio analizado que incluye de 1999 a 2013, también coinciden con los datos expuestos por Lacasa et al²⁰² sobre mortalidad por IC entre los años 2009 y 2013 y los de Boix et al¹³¹ en el período de estudio anterior, de 1977 a 1998. Evidenciándose en este último diferencias significativas interprovinciales con oscilaciones de hasta un 70%, mostrando un reparto desigual entre CCAA de las tasas de mortalidad por IC, con un patrón norte-sur. Sin embargo, en el periodo de 1999 a 2013, este reparto desigual por comunidades a pesar de persistir, ha sido menos notable. Experimentando una mejoría generalizada de las tasas de mortalidad prematura en ambos sexos, que ha sido más marcada en el sexo femenino, siendo del doble respecto a los hombres. Esta mejoría ha sido más significativa en las CCAA de La Rioja, Castilla y León y Navarra (con valores de APC para las mujeres de -8,86%, -8,53% y -15,17% respectivamente); considerando también las comunidades de Castilla La Mancha y la Comunidad Valenciana en el sexo femenino (con APC de -6,41% y -7,63%). Baleares fue la comunidad autónoma con mayor tasa de mortalidad prematura en el año 2013 (TAE 2,64) para las mujeres y Navarra obtuvo las cifras más bajas (con TAE 0,00 en 2013). Se debe destacar también el hallazgo de un ascenso de la mortalidad prematura en la comunidad autónoma de Cantabria, en el caso de

los hombres, con un APC del 3,97% (con IC del 95%) durante el periodo de estudio.

La variabilidad encontrada en las cifras de mortalidad prematura en las comunidades de Ceuta y Melilla (tablas 7 y 8) se debe a la escasez de datos aportados por estas comunidades. Hecho que también se evidencia en otros estudios españoles de mortalidad^{127,128,131,134}, no pudiéndose considerar estos datos como representativos.

Teniendo en cuenta los mapas de mortalidad por IC para hombres y mujeres (figuras 14, 15, 16 y 17), se aprecian diferencias entre CCAA, mostrando un patrón de distribución norte-sur, más marcado en los hombres.

Así, en la figura 14, que representa la distribución de las TAE en las distintas CCAA para los hombres, destacan en color marrón las CCAA de Andalucía y Baleares, con una TAE >130%, representando las dos CCAA con mayor mortalidad (6,62/100.000 habitantes y 7,24/100.000 habitantes respectivamente). Sin embargo, en la figura 15, el APC negativo en estas dos comunidades nos indica una reducción de la mortalidad en ellas a lo largo de nuestro periodo de estudio a pesar de los valores de la TAE; siendo el intervalo entre -3 y -2 para Andalucía y Extremadura, y en verde oscuro con un APC < de -5 para Baleares, con una mayor disminución de la mortalidad en esta última.

En las mujeres, la TAE más alta en 1999 se registró en Andalucía (4,53/100.000 habitantes) y Extremadura (3,69/100.000 habitantes); objetivándose en Andalucía el menor descenso de mortalidad de todo el país. Sin embargo, Extremadura, a pesar de la TAE mostrada sí que ha

experimentado un descenso de la mortalidad prematura por IC más considerable, con un APC comprendido entre -5 y -4 (figura 17).

En la figura 14, las CCAA de Asturias, La Rioja y Murcia muestran una TAE de mortalidad prematura por IC para los hombres < 80% al inicio del periodo de estudio en el caso de las dos primeras (con TAE 2,79/100.000 habitantes y 2,47/100.000 habitantes respectivamente), y entre el 90 y 100% en la tercera(con TAE 3,98/100.000 habitantes). Sin embargo, al observar la figura 15 se aprecia que esta reducción de la mortalidad no ha sido significativa en estas CCAA.

Estas diferencias observadas en nuestro estudio en cuanto a las cifras de la TAE y el porcentaje de cambio anual de mortalidad prematura por IC entre las CCAA (tablas 7 y 8) también se han puesto de manifiesto en otros estudios de mortalidad por IC y por ECV en España¹³⁵. Dado que la mortalidad prematura, tal como se expuso anteriormente, está relacionada con muertes evitables y con el control de los factores de riesgo cardiovascular; se podría relacionar las cifras de mortalidad prematura por IC con el estilo de vida del paciente y con la implicación de los profesionales en la prevención de los factores de riesgo cardiovascular, sobre todo, desde las consultas de Atención Primaria.

Teniendo en cuenta los patrones epidemiológicos de la población española en los últimos años^{178,203}; así como, el descenso del empleo y el resentimiento de las rentas de los hogares debido a la crisis financiera y a la desaceleración de la actividad económica, con un mayor número de personas expuestas a situaciones de mayor precariedad, esta situación podría haber

repercutido negativamente en los hábitos de vida y por consiguiente en el control de los factores de riesgo de la población ^{178,203}.

Por otra parte, las diferencias observadas entre las TAE y el APC entre CCAA para la mortalidad prematura por IC, también puede ser atribuida, como se ha mencionado previamente, a la actitud y al trabajo de los profesionales sanitarios. Así, el estudio INCARGAL ¹⁹⁶ publicado en 2003, el EPISERVE ²⁰⁵ publicado en el año 2008, el INCA ²⁰⁶ y el GALICEP ¹⁹⁵ en 2009, entre otros ^{2,194,197,198,199,200,206,207,126,208}, pretendieron caracterizar el perfil clínico y el manejo diagnóstico y terapéutico de la IC. Además, algunos de ellos, como el INCARGAL ¹⁹⁶, el EPISERVE ²⁰⁵ y el INCA ²⁰⁶ pusieron de manifiesto las diferencias entre profesionales; así como, el escaso porcentaje de pacientes tratados según las guías de práctica clínica. En ellos se exponía la necesidad de un planteamiento educativo y multidisciplinario en la atención ambulatoria de los pacientes con IC. Años después, el descenso generalizado de la mortalidad evidenciado en el presente estudio (tablas 7 y 8), refuerza la hipótesis de una mejora en la prevención primaria, secundaria y terciaria en estos últimos años; así como, en el manejo de la IC aguda en los servicios de urgencias y medicina intensiva. Haciendo un mayor uso de la medicina basada en la evidencia y poniendo en práctica las guías clínicas. Además, en estos últimos años, se han adoptado nuevas estrategias de manejo que han demostrado ser efectivas y disminuir las cifras de mortalidad prematura por IC. Entre estas medidas, tal como se expuso previamente, cabe destacar: las consultas específicas de IC, los programas de rehabilitación cardíaca y el mayor acceso a las guías de práctica clínica por parte de los profesionales; que permitirá también un cambio

de actitud por su parte y una actuación interprofesional más homogénea y basada en la evidencia.

Durante los años 1999 y 2013 se han publicado varios Planes de Salud en las distintas CCAA que han contribuido a mejorar la prevención de los factores de riesgo CV y los resultados de mortalidad prematura obtenidos.

No obstante, aunque se hayan adoptado estas medidas o similares en las distintas comunidades, todavía queda mucho por mejorar. Hay que tener en cuenta que la disminución de la mortalidad no implica un descenso en la incidencia. El número de defunciones y de admisiones hospitalarias ha ido aumentando y esto se explica en parte por el envejecimiento de la población; además, del pronóstico infausto de esta enfermedad que no ha mejorado en los últimos años. Por ello, es necesario continuar trabajando de forma mantenida para reducir las cifras de mortalidad e incidir en la población joven (mortalidad evitable) para que adoptando cambios en los estilos de vida se consiga mejorar las cifras de incidencia de esta enfermedad.

Otro factor que podría estar implicado en las diferencias observadas entre CCAA en cuanto a las TAE y el APC en mortalidad prematura por IC mostrado en nuestro estudio es la eficiencia en la gestión y distribución de los recursos dentro de cada comunidad autónoma. Según Cotiñas et al²⁰⁹, existen diferencias considerables en cuanto a calidad asistencial, medidas en forma de mortalidad intrahospitalaria, tasas de reingresos y tiempo de estancia media hospitalaria²⁰⁹, entre unas comunidades y otras, que de forma secundaria podrían repercutir en las cifras de mortalidad prematura por IC.

2.- Limitaciones, control de su impacto y ventajas.

Al tratarse de un estudio descriptivo ecológico de tendencias, que describe las tasas de mortalidad prematura por IC de toda la población española en general, una de las limitaciones que presenta es que no permite conocer datos de la mortalidad por IC a nivel individual de la población incluida en el estudio. Hecho conocido como falacia ecológica. De esta forma, para evitarlo, se han considerado los datos a nivel general.

Otra limitación a tener en cuenta es la presencia de comorbilidad en los pacientes afectos de IC, pudiendo ocasionar un sesgo de agregación. La alta comorbilidad en edades avanzadas podría desvirtuar la causa básica de muerte; por ello, en nuestro estudio hemos tenido en cuenta mortalidad prematura para menores de 75 años.

Además, existe la posibilidad de riesgo competitivo con otras patologías como el cáncer o la enfermedad cerebro vascular. Sin embargo, estas dos patologías también han disminuido su mortalidad en el periodo analizado.

Otra posible limitación que hemos apreciado es la variabilidad en la codificación de la causa básica de muerte entre regiones. Así, para evitar esta limitación se han empleado métodos de codificación estandarizados.

Entre las ventajas de este tipo de estudio destacar:

-La sencillez que presentan a la hora de obtener la información, sin necesidad de hacer un seguimiento de los pacientes ni de aplicar ninguna intervención. Utilizando los datos cedidos por el INE previa solicitud.

-Su bajo coste.

-Permite establecer asociaciones descriptivas y obtener información general sobre la mortalidad prematura por IC de la población española y su impacto a nivel colectivo durante el período de estudio.

3.- Aplicabilidad del estudio y futuras líneas de investigación.

Los resultados obtenidos sobre mortalidad prematura por IC muestran una mejora en las tasas de mortalidad prematura en España; sin embargo, éstas continúan siendo altas. Además, las diferencias observadas entre CCAA ponen de manifiesto la posibilidad de mejora de las cifras de mortalidad prematura por IC en algunas de ellas. Teniendo en cuenta la importancia de incidir a edades más tempranas en la prevención y control de los factores de riesgo cardiovascular que evitará la aparición de un gran número de casos de IC en los siguientes años, se podría disminuir la mortalidad total por IC.

Actualmente, existen nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la IC⁵⁹, que podrían contribuir a disminuir la mortalidad si se muestran efectivas. Existen inotropos novedosos en diferentes fases de desarrollo que aún no han mostrado resultados contundentes en IC, como: **omecamtiv**, **mecarbil**, **enoximona** e **istaroxima** (inhibidor de la ATPasa sodio-potasio y estimulador de la isoforma 2ª de la calcio-ATPasa del retículo sarcoplásmico). La **serelaxina** es un análogo recombinante de la relaxina que tiene efectos vasodilatadores, aumentando el gasto cardíaco y el flujo renal. En el estudio RELAX-AHF²¹¹ en IC aguda se han mostrado resultados escasamente beneficiosos, no pudiendo generalizar los resultados a pacientes con IC avanzada. Actualmente se encuentra en desarrollo el ensayo clínico RELAX

AHF-II, multicéntrico y en fase III, que pretende incluir a más de 6000 pacientes.

La **rolofilina** es un antagonista de los receptores A1 de la adenosina en las arteriolas renales, que podría mejorar el flujo sanguíneo renal y así, el FG y la diuresis. En el estudio piloto PROTECT²¹², se administraron diariamente dosis diferentes de rolofilina o placebo durante un máximo de 3 días en pacientes con IC aguda. Los que recibieron la dosis de 30 mg de rolofilina tuvieron un mayor alivio de la disnea y menos empeoramiento de la función renal, en comparación con el placebo. Sin embargo, su beneficio está todavía por confirmar.

Además, de cara a los siguientes años, se debe hacer un mayor hincapié en los programas de rehabilitación cardíaca, que podrían contribuir a una reducción de las hospitalizaciones y de la mortalidad prematura y total por IC. También, la instauración de consultas específicas de IC en CCAA donde todavía no se han implantado, podría contribuir a mejorar los resultados.

Por otra parte, dada la trascendencia de conocer la epidemiología de la IC y de sus factores de riesgo, se debería fomentar la correcta cumplimentación de los certificados médicos de defunción, incluyendo su etiología y la codificación de la causa básica de defunción²¹⁴; consiguiéndose una mayor homogeneidad en los diagnósticos de los certificados, que contribuirá a mejorar el conocimiento de la mortalidad de nuestra población.



CONCLUSIONES





En relación a las Tendencias de mortalidad prematura por Insuficiencia Cardíaca por Comunidades Autónomas en España, durante el periodo 1999-2013, concluimos que para:

El OBJETIVO PRINCIPAL:

-Analizar las tendencias y características de la mortalidad prematura por IC entre los años 1999 y 2013 en España.

Se ha observado un descenso generalizado de la mortalidad prematura por IC en personas menores de 75 años, tanto en hombres como en mujeres, siendo este descenso del doble en el caso de las mujeres respecto a los hombres. Para hombres en el 1999 la TAE fue de 4,36/100.000 habitantes, mientras que en el año 2013 fue de 2,98/100.000 habitantes. En mujeres la TAE fue del 2,66/100.000 habitantes en 1999 y de 1.29/100.000 habitantes en 2013. La reducción media anual (APC) en el periodo analizado fue del -2,27% y -4,53% respectivamente. Por tanto la prevención primaria y secundaria en menores de 75 años permite disminuir el número de eventos cardiovasculares a edades más avanzadas; y por consiguiente, la mortalidad prematura por IC.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

2.-Conocer los patrones geográficos de mortalidad por IC en España.

Entre CCAA persiste todavía un patrón de distribución de la mortalidad prematura por IC norte-sur evidenciado en décadas previas, aunque este es menos marcado en estos últimos años, sobre todo en el caso de las mujeres.

En el norte y centro del país se ha detectado una disminución de la mortalidad más marcada con respecto a las CCAA de Andalucía, Extremadura y Melilla, donde se evidencia un menor descenso, con un porcentaje de tasa de mortalidad prematura mayor del 130%.

3.- Analizar las diferencias existentes en cuanto a mortalidad prematura por IC entre las CCAA y entre ambos sexos.

Esta mejoría de la mortalidad prematura antes comentada ha sido más significativa en las CCAA de La Rioja, Castilla y León y Navarra en ambos sexos (con valores de APC para las mujeres de -8,86%, -8,53% y -15,17% respectivamente); considerando también las comunidades de Castilla La Mancha y la Comunidad Valenciana en el sexo femenino (con APC de -6,41% y -7,63%). Baleares fue la comunidad autónoma con mayor tasa de mortalidad prematura en el año 2013 (TAE 2,64) para las mujeres y Navarra obtuvo las cifras más bajas (con TAE 0,00 en 2013).

La CA con más mortalidad prematura en varones fue Cantabria, pasando de una TAE de mortalidad por IC de 3,85/100.000 habitantes en 1999 a 6,58/100.000 habitantes en el año 2013; y la de menor mortalidad fue el País Vasco (mostrando una TAE de 3,30/100.000 habitantes en 1999 y de 1,40/100.000 habitantes en 2013).

BIBLIOGRAFÍA





1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Dec;69(12):1167.
2. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. [Heart failure: etiology and approach to diagnosis]. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Mar;57(3):250-9.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):1810-52.
4. Roig Minguell E, Betriu Gibert A. Insuficiencia cardíaca. In: Rozman C, ed. *Farreras&Rozman Medicina Interna*. Madrid: Elsevier 2009:485-95.
5. Imizcoz MA. Insuficiencia cardíaca. Definición, fisiopatología y cambios estructurales. *Cir. Cardiov*. 2008;15(1):15-20.
6. Sánchez E, Rodríguez C, Ortega T, Díaz-Molina B, García-Cueto C. Tratamiento de la sobrecarga de volumen en la insuficiencia cardíaca refractaria. *Insuf Card* 2011;(Vol 6)1:19-26.

7. 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. *N Engl J Med.* 2002;347:161-7.
8. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6(F):15-26 - Vol. 6 Núm.Supl.F.
9. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C, Priori SG, Alonso García MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Ardissino D, Avendano C, Blomström-Lundqvist C, Clément D, Drexler H, Ferrari R, Fox KA, Julian D, Kearney P, Klein W, Köber L, Mancía G, Nieminen M, Ruzillo W, Simoons M, Thygesen K, Tognoni G, Tritto I, Wallentin L; Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology.; Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica. [Expert Consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in Cardiovascular disease]. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Dec;57(12):1213-32.
10. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995 May 10;273(18):1450-6.

11. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312-8.
12. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293-302.
13. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35.
14. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
15. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333: 1670-6.

16. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3;327(10):669-77.

17. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 2000 Mar 8;283(10):1295-302.

18. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2194-9.

19. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG,

- Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25.
20. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
21. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
23. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21.
24. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy*. 2015 Sep;35(9):823-37.
25. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF

- Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
26. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667-75.
27. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Nov 28;374(9704):1840-8.
28. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees.. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):772-6.
29. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1582-7.
30. Dickstein K, Kjeksus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in

- high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002 Sep 7;360(9335):752-60.
31. Thomsen MM, Lewinter C, Køber L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. *ESC Heart Fail*. 2016 Dec;3(4):235-244.
32. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
33. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jan;102(1):11-22.
34. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2049-57.
35. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in

- patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27;337(22):1576-83.
36. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000 Dec;21(24):2071-8.
37. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-37. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2146.
38. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352: 1539-49.
39. Jiménez Navarro MF, Díez Martínez J, Delgado Jiménez JF, Crespo Leiro MG. [Heart failure in 2005]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59 Suppl 1:55-65.
40. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997 Feb 20;336(8):525-33.

41. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, Zhou J, Liu LL. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015 Apr 1;115(7):901-6.
42. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015 Jul 21;36(28):1831-8.
43. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015 Aug 30;351:h4451.
44. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Feb;8(1):49-58.
45. Jordán AJ, Anguita MP; BADAPIC study researchers. Effect of statin treatment on mortality in a large cohort of heart failure patients. *Rev Esp Cardiol.* 2009 Mar;62(3):323-7.
46. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2248-61.
47. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al; Guissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart

- failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1231-9.
48. Anguita Sánchez M; Investigadores del Registro BADAPIC. [Clinical characteristics, treatment and short-term morbidity and mortality of patients with heart failure followed in heart failure clinics. Results of the BADAPIC Registry]. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Dec;57(12):1159-69.
49. Jiménez-Navarro MF, Ramirez-Marrero MA, Anguita-Sánchez M, Castillo JC; BADAPIC Investigators. Influence of gender on long-term prognosis of patients with chronic heart failure seen in heart failure clinics. *Clin Cardiol*. 2010 Mar;33(3):E13-8.
50. Jiménez-Navarro MF, Ramirez-Marrero MA, Anguita-Sánchez M, Castillo JC; BADAPIC Investigators. Influence of gender on long-term prognosis of patients with chronic heart failure seen in heart failure clinics. *Clin Cardiol*. 2010 Mar;33(3):E13-8.
51. Ye S, Cheng B, Lip GY, Buchsbaum R, Sacco RL, Levin B, Di Tullio MR, Qian M, Mann DL, Pullicino PM, Freudenberger RS, Teerlink JR, Mohr JP, Graham S, Labovitz AJ, Estol CJ, Lok DJ, Ponikowski P, Anker SD, Thompson JL, Homma S; WARCEF Investigators. Bleeding Risk and Antithrombotic Strategy in Patients With Sinus Rhythm and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Treated With Warfarin or Aspirin. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 15;116(6):904-12.
52. Ye S, Cheng B, Lip GY, Buchsbaum R, Sacco RL, Levin B, Di Tullio MR, Qian M, Mann DL, Pullicino PM, Freudenberger RS, Teerlink JR, Mohr JP,

- Graham S, Labovitz AJ, Estol CJ, Lok DJ, Ponikowski P, Anker SD, Thompson JL, Homma S; WARCEF Investigators. Bleeding Risk and Antithrombotic Strategy in Patients With Sinus Rhythm and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Treated With Warfarin or Aspirin. *Am J Cardiol.* 2015 Sep 15;116(6):904-12.
53. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet.* 2015 Jun 13;385(9985):2363-70.
54. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J.* 2009 Sep;30(17):2102-8.
55. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavík V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation.* 2012 Oct 2;126(14):1717-27.

56. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg*. 2014 Sep;98(3):830-4.
57. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA; CHARM Investigators. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail*. 2007 Jan;9(1):83-91.
58. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, Køber L, McKelvie RS, Zile MR, Anand IS, Komajda M, Gottdiener JS, Carson PE, McMurray JJ. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017 Feb 21;135(8):724-735.
59. Shah P, Pellicori P, Cuthbert J, Clark AL. Pharmacological and Non-pharmacological Treatment for Decompensated Heart Failure: What Is New? *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Apr 18.
60. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002 Feb;82(2):149-58.

61. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.
62. Aleksova A, Masson S, Maggioni AP, Lucci D, Urso R, Staszewsky L, Ciaffoni S, Cacciatore G, Misuraca G, Gulizia M, Mos L, Proietti G, Minneci C, Latini R, Sinagra G; on the behalf of the CandHeart Investigators. Effects of Candesartan on Left Ventricular Function, Aldosterone and BNP in Chronic Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012 Apr;26(6):131-143.
63. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
64. Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2010 Mar;16(3):260-7.
65. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338-45.
66. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific

- Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):209-16.
67. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, Klaskala W, Mills RM, Hernandez AF, Curtis LH. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J.* 2010 Nov;160(5):885-92.
68. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals.. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 21;50(8):768-77.
69. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Pieper K, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals.. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med.* 2007 Jul 23;167(14):1493-502.

70. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003 Mar;24(5):442-63.
71. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J.* 2003 Mar;24(5):464-74.
72. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L; EuroHeart Survey Investigators.; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(22):2725-36.
73. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L;

Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010 Oct;12(10):1076-84.

74. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, Burrows N, McLean A, Vilas-Boas F, Mebazaa A. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011 Apr;37(4):619-26.

75. Llorens P, Martín FJ, González-Armengol JJ, Herrero P, Jacob J, Álvarez AB, et al. Perfil clínico de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca en los Servicios de Urgencias: Datos preliminares del estudio EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency). *Emergencias.* 2008;20:154-63.

76. Llorens P, Escoda R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Garrido JM, Pérez-Durá MJ, Gil C, Fuentes M, Alonso H, Muller C, Mebazaa A, en representación del grupo ICA-SEMES. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias* 2015;27:11-22.

77. Escoda R, Miró O, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, Gil V, Garrido JM, Pérez-Durá MJ, Fuentes M, Llorens P; en representación del grupo ICA-SEMES. Evolution of the clinical profile of patients with acute heart

- failure treated in Spanish emergency departments. *Rev Clin Esp.* 2017 Apr;217(3):127-135.
78. Escoda R, Miró Ò, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, Gil V, Garrido JM, Pérez-Durá MJ, Fuentes M, Llorens P; en representación del grupo ICA-SEMES. Evolution of the clinical profile of patients with acute heart failure treated in Spanish emergency departments. *Rev Clin Esp.* 2017 Apr;217(3):127-135.
79. Krzysztofik J, Ponikowski P. Current and emerging pharmacologic options for the management of patients with chronic and acute decompensated heart failure. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Mar 30:1-18.
80. Potts JM. Noninvasive positive pressure ventilation: effect on mortality in acute cardiogenic pulmonary edema: a pragmatic meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Jun;119(6):349-53.
81. Carratalá JM, Masip J. Noninvasive ventilation in acute heart failure: use of continuous positive airway pressure in the emergency department. *Emergencias.* 2010;22:49-55.
82. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2005 Dec 28;294(24):3124-30.
83. Sun T, Wan Y, Kan Q, Yang F, Yao H, Guan F, Zhang J, Li L. [Efficacy of noninvasive ventilation on in-hospital mortality in patients with acute

- cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2014 Feb;42(2):161-8.
84. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, Crane S, Elliott M, Nicholl J; 3CPO Study Investigators.. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial. *Health Technol Assess*. 2009 Jul;13(33):1-106.
85. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD005351.
86. Carratalá JM, Llorens Soriano P, Bruzet B, Carbajosa J, Albert AR, Martínez-Beloqui E, Pastor Cesteros R, Jiménez I, Román Cerdá F. Ventilación no invasiva en insuficiencia cardíaca aguda: perfil clínico y evolución de pacientes atendidos en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2010;22:187-192.
87. Pellicori P, Carubelli V. [Diuretic treatment in patients with chronic heart failure: evidences, experiences, and current perspectives]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017 Feb;18(2):129-138.
88. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ,

- Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine--short version. *Eur Heart J*. 2015 Aug 7;36(30):1958-66.
89. Wu MY, Chang NC, Su CL, Hsu YH, Chen TW, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2014 Feb;29(1):2-9.
90. Yayla Ç, Akyel A, Canpolat U, Gayretli Yayla K, Eyiol A, Akboğa MK, Türkoğlu S, Tavil Y, Boyacı B, Çengel A. Comparison of three diuretic treatment strategies for patients with acute decompensated heart failure. *Herz*. 2015 Dec;40(8):1115-20.
91. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):797-805.
92. Llorens P, Herrero P, Miró Ò. Diuretic strategies in patients with acute heart failure. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):2068-9.

93. Romano G, Vitale G, Bellavia D, Agnese V, Clemenza F. Is diuretic withdrawal safe in patients with heart failure and reduced ejection fraction? A retrospective analysis of our outpatients cohort. *Eur J Intern Med.* 2017 Apr 5. pii: S0953-6205(17)30129-2.
94. Dormans TP, Gerlag PG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1996 Dec;17(12):1867-74.
95. Cody RJ. Diuretics in the management of congestive heart failure. *Cardiologia.* 1998 Jan;43(1):25-34.
96. Armstrong PW, Rouleau JL. A Canadian context for the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) trial. *Can J Cardiol.* 2008 Jul;24 Suppl B:30B-2B.
97. Kelly JP, Mentz RJ, Hasselblad V, Ezekowitz JA, Armstrong PW, Zannad F et al. Worsening heart failure during hospitalization for acute heart failure: Insights from the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF). *Am Heart J.* 2015 Aug;170(2):298-305.
98. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart

- failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007 May 2;297(17):1883-91.
99. Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel JP, Nony P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD002230.
100. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghiade M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999 Jul;138(1 Pt 1):78-86.
101. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghiade M, Warnica JW, Young JB, Rayburn BK, Rogers JG, DeMarco T, Leier CV. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):98-104.
102. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, Zangrillo A, Landoni G. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2015 Nov;115(5):656-75.
103. Llorens P, Miró O, Martín-Sánchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob-Rodríguez J, Gil V, et al. Guidelines for emergency management of acute

- heart failure: consensus of the Acute Heart Failure Working Group of the Spanish Society of Emergency Medicine (AHF-SEMES) in 2011. *Emergencias*. 2011;23:119-39.
104. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghide M; Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Mar 27;287(12):1541-7.
105. Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Dec;29(6):1415-25.
106. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators.. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779-89.
107. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlář A, Wyllie J, Zideman DA; ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:1-80.

108. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1319-31.
109. Pose A, Almenar L, Gavira JJ, López-Granados A, Blasco T, Delgado J, Aramburu O, Rodríguez A, Manzano L, Manito N. Benefit of tolvaptan in the management of hyponatraemia in patients with diuretic-refractory congestive heart failure: the SEMI-SEC project. *ESC Heart Fail*. 2017 May;4(2):130-137.
110. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Strömberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011 Feb;13(2):115-26.
111. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñoz García J; PRICE Study Investigators. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Oct;61(10):1041-9.
112. Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care

- behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):1014-23.
113. Cano de la Cuerda R, Alguacil Diego IM, Alonso Martín JJ, Molero Sánchez A, Miangolarra Page JC. Programas de rehabilitación cardíaca y calidad de vida relacionada con la salud. Situación actual. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):72-79.
114. Piepoli MF, Corrà U, Abreu A, Cupples M, Davos C, Doherty P, Höfer S, Garcia-Porrero E, Rauch B, Vigorito C, Völler H, Schmid JP; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation of the ESC. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 1;180:114-9.
115. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med*. 2004 May 15;116(10):693-706.
116. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogossova NG, Zdrengeha D, Niebauer J, Mendes M; Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Aug;17(4):410-8.

117. Varela Román A, Grigorian Shamagian L, Bandín Diéguez MA, Rigueiro Veloso P, González-Juanatey JR. [Influence of sex on mortality in hospitalized patients with congestive heart failure and preserved or depressed systolic function]. *RevEspCardiol*. 2005 Oct;58(10):1171-80.
118. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Piña IL, Granger CB et al; CHARM Investigators. 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 Jun 19;115(24):3111-20.
119. Lenzen MJ, Rosengren A, Scholte op Reimer WJ, Follath F, Boersma E, M L S et al. [Heart failure in men and women: important differences in the diagnostic work up and treatment]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008 Oct 4;152(40):2182-5.
120. Dallongeville J, De Bacquer D, Heidrich J, De Backer G, Prugger C, Kotseva Montaye M, et al. EUROASPIRE Study Group. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart*. 2010 Nov;96(21):1744-9.
121. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J, Dallongeville J, Gevaert S, De Backer G, et al. The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209:284-90.

122. Riesgo A, Herrero P, Llorens P, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Bragulat E et al. en nombre del grupo EAFHE. Influence of patient's sex in the form of presentation and the management of acute heart failure in Spanish emergency rooms. *Med Clin (Barc)*. 2010 May 22;134(15):671-7.
123. Lam CS, Carson PE, Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Komajda M, McKelvie RS, McMurray JJ, Zile MR, Massie BM, Kitzman DW. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1;5(5):571-8.
124. García-Pinilla JM, Jiménez-Navarro MF, Anguita-Sánchez M, Martínez-Martínez A, Torres-Calvo F; Investigadores del registro RAIC. [How many patients admitted for heart failure are eligible for cardiac resynchronization therapy? Analysis of the Andalusian Heart Failure Registry (RAIC) study]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jan;60(1):38-44.
125. Domínguez J, Harriague C, García-Rojas I, González G, Aparicio T, González-Reyes A. Insuficiencia cardíaca aguda en pacientes de 70 años o más: factores precipitantes de descompensación. *Rev Clin Esp* 2010;210:497-504.
126. Barrios Alonso V, Peña Pérez G, González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL et al. [Hypertension and heart failure in Primary Care and Cardiology consultations of in Spain]. *Rev Clin Esp*. 2003 Jul;203(7):334-42.

127. Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiology of heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Feb;57(2):163-70.
128. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol*. 2001 Jun 15;87(12):1417-9.
129. Juanatey JR, Ezquerro EA, Vidal JV, Caro JL, Acuña JG, Maqueda IG. [Impact of hypertension in cardiac diseases in Spain. The CARDIOTENS Study 1999]. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Feb;54(2):139-49.
130. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13^a.
131. Boix Martínez R, Almazán Isla J, Medrano Alberio MJ. Heart failure mortality in Spain, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Mar;55(3):219-26.
132. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail*. 2012 Mar;14(3):234-9.
133. Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, Comín Colet J, Crespo Leiro MG, González Vilchez F et al. Classification and Quality Standards of Heart Failure Units: Scientific Consensus of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Oct;69(10):940-950.

134. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Aug;66(8):649-56.
135. Bertomeu V, Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008 Nov;8(E):2-9.
136. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137-46.
137. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999 Mar;20(6):421-8.
138. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1614-9.
139. Laribi S, Aouba A, Resche-Rigon M, Johansen H, Eb M, Peacock FW et al. Trends in death attributed to myocardial infarction, heart failure and pulmonary embolism in Europe and Canada over the last decade. *QJM*. 2014 Oct;107(10):813-20.
140. Atlas de mortalidad en ciudades de España (1996-2003). Carme Borrell, Gemma Serral, Miguel Ángel Martínez-Beneito, Marc Marí-Dell'Olmo, Maica Rodríguez-Sanz y grupo MEDEA. 2009.

141. EUROSTAT. Estadísticas de población a nivel regional. Disponible en: <http://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-RA-13-028>
142. Ruiz-Romero V, Lorusso N, Expósito García S, Páez-Pinto JM, Palmero-Palmero C, Caballero-Delgado G, Zapico Moreno MJ, Fernández-Moyano A. [Avoidable Hospital Admissions for Heart Failure, Spain]. Rev Esp Salud Publica. 2016 Apr 25;90:E7.
143. Montes-Santiago J, Arévalo Lorigo JC, Cerqueiro González JM. Epidemiology of acute heart failure. Med Clin (Barc). 2014 Mar;142 Suppl 1:3-8.
144. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2013 Dec;34(46):3547-56.
145. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C et al. Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. Rev Esp Cardiol. 2010 Mar;63(3):303-14.
146. Grigorian Shamagian L, González-Juanatey JR, Roman AV, Acuña JM, Lamela AV. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year

- following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J*. 2005;26:2251-8.
147. Vázquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavón R, González-Juanatey JR, Cubero JM, Pastor I, Ordóñez-Llanos J, Cinca J, Bayes de Luna A; on behalf of the MUSIC investigator. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:1088-1096.
148. Caminal Homar J, Casanova Matutano C. La evaluación de la atención primaria y las hospitalizaciones por ambulatory care sensitive conditions. Marco conceptual. *Aten Primaria* 2003;31(1):61-5.
149. Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Manzano L, Muñoz J, Chaves J, de Frutos T, Enjuanes C; VIDA-IC (Quality of Life and Heart Failure in Spain: Current Situation) multicenter study researchers. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Mar;69(3):256-71.
150. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Mar;12(3):239-48.

151. Martínez-Sellés M, Vidán MT, López-Palop R, Rexach L, Sánchez E, Datino T, Cornide M, Carrillo P, Ribera JM, Díaz-Castro O, Bañuelos C. El anciano con cardiopatía terminal. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:409-21-Vol. 62 Núm.04.
152. Martín-Sánchez FJ, Rodríguez-Adrada E, Mueller C, Vidán MT, Christ M, Peacock WF, Rizzi MA, Alquezar A, Piñera P, Lázaro Aragues P, Llorens P, Herrero P, Jacob J, Fernández C, Miró Ò. The effect of frailty on 30-day mortality risk in older patients with acute heart failure attended in the Emergency Department. *Acad Emerg Med.* 2016 Oct 31.
153. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pfeffer MA, McMurray JJ, Solomon SD; CHARM Investigators. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 15;59(20):1785-95.
154. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003;290:2581-7.
155. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med.* 2004;116:300-4.

156. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model. Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation*. 2006;113:1424-33.
157. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, Fine LJ, Howlett JG, Keteyian SJ, Kitzman DW, Kraus WE, Miller NH, Schulman KA, Spertus JA, O'Connor CM, Weinfurt KP; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr 8;301(14):1451-9.
158. Gil V, Miró Ò, Schull MJ, Llorens P, Herrero P, Jacob J, Ríos J, Lee DS, Martín-Sánchez FJ; ICA-SEMES Research Group. Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade score performance for 7-day mortality prediction in patients with heart failure attended at the emergency department: validation in a Spanish cohort. *Eur J Emerg Med*. 2016 Sep 10.
159. Calculadora del Modelo EHMRG (Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade). Disponible en: <https://www.mdcalc.com/emergency-heart-failure-mortality-risk-grade-ehmrg>
160. Postmus D, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Luttik ML, Lassus J, Mebazaa A, Nieminen MS, Harjola VP, Lewsey J, Buskens E, Hillege HL. The COACH risk engine: a multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012 Feb;14(2):168-75.

161. Calculadora del Modelo COACH (Coording Study Evaluating Outcomes of Advising and Couseling in Heart Failure) disponible en <http://github.com/POstmus/coach/wiki/COACH-Risk-Engine>.
162. Hummel SL, Ghalib HH, Ratz D, Koelling TM. Risk stratification for death and all-cause hospitalization in heart failure clinic outpatients. *Am Heart J*. 2013 Nov;166(5):895-903.
163. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, Poppe KK, Earle N, Whalley GA, Squire IB, Doughty RN, McMurray JJ; MAGGIC Investigators. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2714-21.
164. Modelo MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure). Dponible en la página web <http://www.heartfailurerisk.org>
165. Calculadora BCN Bio-HF (The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator. Disponible en: <http://www.BCNBioHFcalculator.cat>)
166. Herrero P, García BP, García MG, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Pascual-Figal D, Bueno H, Gil V, Llorens P, Vázquez-Alvarez J, Pareja RR, Sanchez-Gonzalez M, Miró Ò. Predictive capacity of a multimarker strategy to determine short-term mortality in patients attending a hospital emergency department for acute heart failure. BIO-EAHFE study. *Clin Chim Acta*. 2017;466:22-30.

167. Auble TE, Hsieh M, McCausland JB, Yealy DM. Comparison of four clinical prediction rules for estimating risk in heart failure. *Ann Emerg Med*. 2007 Aug;50(2):127-35, 135.e1-2.
168. Ribas Pizá N. Estratificación de riesgo de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca (en línea). Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, 2014. Disponible en web: <http://hdl.handle.net/10803/284926>
169. Nolte E, McKee M. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited*. London: The Nuffield Trust; 2004.
170. Granger BB, Ekman I, Hernandez AF, Sawyer T, Bowers MT, DeWald TA, Zhao Y, Levy J, Bosworth HB. Results of the Chronic Heart Failure Intervention to Improve Medication Adherence study: A randomized intervention in high-risk patients. *Am Heart J*. 2015 Apr;169(4):539-48.
171. García-Ortega C, Almenara-Barrios J, Mérida-De la Torre FJ, García Ortega JJ, Ramos-Vázquez MA. Mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable hospitalaria de la provincia de Cádiz. *Rev Calidad Asistencial* 2001;16:169-172.
172. Gispert R et al. La mortalidad evitable: lista de consenso para la actualización del indicador en España. *Gac Sanit*. 2006;20(3):184-93.
173. Treurniet HF, Boshuizen HC, Harteloh PPM. Avoidable mortality in Europe (1980-1997): a comparison of trends. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:290-5.

174. Sipetić S, Bjegović-Mikanović V, Vlajinac H, Marinković J, Janković S, Terzić Z, Atanacković-Marković Z, Saulić A, Laaser U. The burden of disease preventable by risk factor reduction in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2013 May;70(5):445-51.
175. Martín Moreno Jose M^a. Hacia un modelo de cooperación y armonización en el campo de la Salud Pública en España. *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2002 Dec [cited 2017 June 05]; 76(6): 637-643. http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272002000600001&lng
176. Plan de acción para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en las Américas 2013–2019. Washington, Organización Panamericana de la Salud, 2014. ISBN 978-92-75-31844-7.
177. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. La pandemia de enfermedades crónicas no transmisibles. Retos de salud pública y nuevos paradigmas en el siglo XXI. 2013 (On line). http://www.uv.es/ramcv/2013/018_III_Martin_Moreno.pdf
178. IV Plan Andaluz de Salud. Sevilla: Consejería de Salud, Igualdad y Políticas Sociales; 2013. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10668/1338>
179. Ballesteros-Pomar MD, Rubio-Herrera MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez-de-la-Cámara A, Pascual O, Gárate I, Montero R, Campiña S. Dietary habits and cardiovascular risk in the Spanish population: the DRECE study (I). Diet and Cardiovascular Events Risk in Spain. *Ann Nutr Metab.* 2000;44(3):108-14.

180. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc)*. 2005 Apr 30;124(16):606-12.
181. Encuesta Nacional de Salud 2006. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2006/encuestaNacionalSalud2006.pdf>
182. Baena JM, Del Val JL, Tomás J, Martínez JL, Martín R, González I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:367-73.
183. Encuesta Europea de Salud en España. 2014. <http://www.ine.es/prensa/np937.pdf>
184. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas JR, Gonzalez-Segura Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010 *Med Clin (Barc)*.2012;139:653-61.
185. González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerro E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, Palma-Gámiz JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:801-6 - Vol. 59 Núm.08.
186. González-Juanatey JR, Cea-Calvo L, Bertomeu V, Aznar J. Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y perfil de riesgo

- cardiovascular en hipertensos. Estudio VIIDA. Rev Esp Cardiol. 2007;60:148-56 - Vol. 60 Núm.02.
187. Orozco-Beltrán D, Sánchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén VF. Trends in Mortality From Diabetes Mellitus in Spain: 1998-2013. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017 Jun;70(6):433-443.
188. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J. 2004 Nov;25(21):1880-90.
189. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cífková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016 Apr;23(6):636-48.
190. De Velasco JA, Cosín J, López Sendón JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL, Navarro A. [Secondary prevention of myocardial infarction in Spain. The PREVESE study]. Rev Esp Cardiol. 1997 Jun;50(6):406-15.

191. Arós F. [The registries of myocardial infarction: an opportunity for improvement. The PREVESE II Study]. *Rev Esp Cardiol.* 2002 Aug;55(8):791-2.
192. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, Carson PE. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2011 May;4(3):324-31.
193. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315-81.
194. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, del Alamo-Alonso A et al. GALICAP study investigators. [Galician study of heart failure in primary care (GALICAP Study)]. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Apr;60(4):373-83.
195. Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez A. El proyecto GALICEP: Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en el anciano en

- Galicia. Variaciones geográficas provinciales. Rev Clin Esp 2006; 206 Suppl 3:160.
196. García Castelo A, Muñiz García J, Sesma Sánchez P, Castro Beiras A; Grupo de estudio INCARGAL. [Use of diagnostic and therapeutic resources in patients hospitalized for heart failure: influence of admission ward type (INCARGAL Study)]. Rev Esp Cardiol. 2003 Jan;56(1):49-56.
197. Cinza Sanjurjo S, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Enrique Nieto Pol E, Torre Carballada JA. [Cross-sectional analysis of heart failure among patients in the Internal Medicine Service at a third-level hospital. Part I: epidemiologic analysis]. An Med Interna. 2007 Jun;24(6):267-72.
198. Montes-Santiago J, Lado Castro-Rial M, Rey García G, Mediero Domínguez A, Pérez Álvarez R. Demografía de la insuficiencia cardíaca en Galicia. Análisis de diferentes poblaciones y ámbitos asistenciales. Galicia Clin. 2008 69(1):7-10.
199. De Toro Santos M, López Castro J, Pérez de Juan Romero M, Gayoso Diz P, González Juanatey JR. Estudio epidemiológico de la insuficiencia cardíaca según género y grupo etario en la provincia de Ourense (Cohorte de la comunidad gallega). Arch Medicina. 2005; 1(4):1-13.
200. Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez A. Diferencias geográficas locales en las altas por insuficiencia cardíaca en ancianos en un área de Galicia. Comparación con la hospitalización convencional. Rev Clin Esp. 2006;206 Suppl 3:152.

201. Jiménez-Navarro MF, Muñoz-García AJ, Gómez-Doblas JJ, de Teresa-Galván E. Insuficiencia cardíaca en Andalucía. Rev Clin Esp 2009;209:359-60 - Vol. 209 Núm.7.
202. Lacasa C, Obradors M, Figueras M, González-Domínguez A, Villoro R, Merino M, Hidalgo-Vega A. Impacto de la insuficiencia cardíaca en la tasa de mortalidad: Análisis por comunidad autónoma en el período 2009 a 2013. Rev Esp Cardiol. 2016;69 Supl 1:274.
203. Plan de Salud 2010-2015. Región de Murcia. Consejería de Sanidad y consumo. 2010. https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/185877-Plan_salud_2010-2015
204. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertomeu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, de Santiago Nocito A, ZsoltFradera I. [Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study]. Rev Esp Cardiol. 2008 Jun;61(6):611-9.
205. Otero Bde R, Permanyer-Miralda G, Cuixart CB, Costa JA, Blázquez ES; representación de los investigadores del estudio INCA. [Clinical profile and management patterns in outpatients with heart failure in Spain: INCA study]. Aten Primaria. 2009 Jul;41(7):394-401.
206. Rutten FH, Grobbee DE, Hoes AW. Differences between general practitioners and cardiologists in diagnosis and management of heart failure: a survey in every-day practice. Eur J Heart Fail. 2003 Jun;5(3):337-44.

207. Rodríguez Roca GC, Barrios Alonso V, Aznar Costa J, Llisterri Caro JL, Alonso Moreno FJ, Escobar Cervantes C et al. SEMERGEN; CARDIOPRESS. [Clinical characteristics of patients diagnosed of chronic heart failure attended in Primary Care. The CARDIOPRES study]. *Rev Clin Esp.* 2007 Jul-Aug;207(7):337-40.
208. Salvador MJ, Sebaoun A, Sonntag F, Blanch P, Silber S, Aznar J et al. Council for Cardiology Practice de la Sociedad Europea de Cardiología. [European study of ambulatory management of heart failure by cardiologists]. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Dec;57(12):1170-8.
209. Cotiñas Vázquez P, Gutiérrez López P, Sánchez Figueroa C, Sánchez Figueroa JC. Las Comunidades Autónomas y su Eficiencia Relativa en la Gestión Sanitaria. XIV Jornadas de ASEPUMA y II Encuentro Internacional. 2006. <https://www.uv.es/asepuma/XIV/comunica/52NUEVO>
210. Gènova-Maleras R, Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Catalá-López F. Impact of assigning heart failure as the underlying cause of death on the calculation of premature mortality due to cardiovascular disease in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Dec;66(12):1004-5.
211. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH et al; RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Jan 5;381(9860):29-39.

212. Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD, Bloomfield DM, O'Connor CM, Metra M, Massie BM, Protect Steering Committee, Investigators, and Coordinators. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. *J Card Fail.* 2008;14:631–40.
213. Zatarain-Nicolás E, López-Díaz J, De la Fuente-Galán L, García-Pardo H, Recio-Platero A, San Román-Calvar JA. Impacto de la asignación de la insuficiencia cardíaca como causa básica de defunción en el cálculo de la mortalidad prematura cardiovascular en España. *Cartas científicas/Rev Esp Cardiol.* 2013;66(12):999-1005.



ANEXO





Artículo aceptado, pendiente de revisión en la Revista Española de Cardiología:

Nº. DE REFERENCIA: REC-D-17-00327

TITULO: Tendencias de mortalidad prematura por insuficiencia cardíaca por comunidades autónomas en España, periodo 1999-2013.

Estimada Miss Gomez-Martinez:

Su artículo ha sido evaluado por miembros del Comité Editorial de Revista Española de Cardiología. Según su informe, el artículo no puede publicarse en su versión actual en nuestra Revista. Sin embargo, estaríamos dispuestos a reconsiderar una nueva evaluación del mismo si se atienden convenientemente los comentarios de los evaluadores.

Si decide enviar la nueva versión de su manuscrito, debe adjuntar con la misma, una respuesta detallada a todos los comentarios hechos por cada evaluador y señalar dónde se han efectuado las modificaciones en el texto. LOS CAMBIOS REALIZADOS EN EL TEXTO, DEBEN IR RESALTADOS EN AMARILLO PARA SU FÁCIL LOCALIZACIÓN. Para garantizar el anonimato de los autores durante el proceso de evaluación, rogamos que la respuesta a los revisores no esté firmada.

La nueva versión de su manuscrito debería recibirse en nuestra secretaría como fecha límite el 15 de agosto. Si para dicha fecha no recibimos la nueva versión, entenderemos que no está interesado en su publicación y procederemos a retirar el artículo del sistema. Si desea enviar la versión modificada más tarde, tendrá que remitirla como un nuevo envío y hacer referencia al artículo del que procede.

Puede acceder a su artículo iniciando sesión como autor en <https://ees.elsevier.com/rec/> en el apartado "Submission Needing Revision".

Muchas gracias por el interés mostrado hacia la Revista.

Reciba un cordial saludo,

Ignacio Ferreira-González
Editor Jefe

Emad Abu-Assi
Miguel Ángel Arias
Pastora Gallego
Ángel Sánchez-Recalde
Editores Asociados