



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EFFECTOS SOBRE LA MORTALIDAD Y REINGRESOS  
HOSPITALARIOS DE TRES TIPOS DISTINTOS DE PROGRAMAS  
DE INTERVENCIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR  
INSUFICIENCIA CARDIACA**

**TESIS DOCTORAL  
ANTONIO LUIS GÁMEZ LÓPEZ  
CÓRDOBA 2013**

TITULO: *EFFECTOS SOBRE LA MORTALIDAD Y REINGRESOS  
HOSPITALARIOS DE TRES TIPOS DISTINTOS DE PROGRAMAS DE  
INTERVENCION EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR  
INSUFICIENCIA CARDIACA*

AUTOR: *ANTONIO LUIS GAMEZ LOPEZ*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba.  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EFFECTOS SOBRE LA MORTALIDAD Y REINGRESOS  
HOSPITALARIOS DE TRES TIPOS DISTINTOS DE PROGRAMAS  
DE INTERVENCIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR  
INSUFICIENCIA CARDIACA**

TESIS DOCTORAL presentada por Antonio Luis Gámez López, licenciado en Medicina, para optar al grado de doctor por la Universidad de Córdoba.

DIRECTORES: Dr. Manuel Anguita Sánchez y Dr. José Suárez de Lezo Cruz-Conde.

CÓRDOBA 2013



**TÍTULO DE LA TESIS: EFECTOS SOBRE LA MORTALIDAD Y REINGRESOS HOSPITALARIOS DE TRES TIPOS DISTINTOS DE PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA**

**DOCTORANDO/A:** Antonio Luis Gámez López

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

(Se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El trabajo titulado “Efectos sobre la mortalidad y reingresos hospitalarios de tres tipos distintos de programas de intervención en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca” ha sido realizado de manera satisfactoria por D. Antonio Luis Gámez López bajo mi dirección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, en el periodo correspondiente a los años 2009-2012.

Se trata de un estudio en el que se comparan tres programas de seguimiento de diferentes características e intensidad (telefónico, domiciliario y hospitalario) sobre la morbimortalidad de un grupo heterogéneo de pacientes dados de alta con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Consideramos que dicho trabajo es de gran relevancia debido a la escasa información comparativa existente sobre los resultados que estos tres grupos de programas de intervención presentan. De esta manera los resultados obtenidos

aportan evidencias sobre la eficacia de dichas intervenciones en nuestro entorno, no sólo en un grupo no seleccionado de pacientes con insuficiencia cardiaca sino también en subgrupos de interés como pacientes añosos o con disfunción ventricular. Durante su desarrollo, el doctorando ha adquirido los conocimientos y habilidades necesarios para alcanzar los objetivos marcados al inicio del proyecto, sin incidencias en los plazos fijados.

En este tiempo, parte de los resultados preliminares han sido presentados públicamente en congresos nacionales e internacionales de la especialidad. Destacar además que este trabajo ha conseguido un nivel científico de suficiente relevancia como para derivar en la publicación del siguiente artículo científico en revistas científicas indexadas con los siguientes criterios bibliométricos de calidad:

- Efectos sobre la mortalidad y reingresos hospitalarios de tres tipos distintos de programas de intervención en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca: ensayo clínico aleatorizado. Gámez López A, Bonilla Palomas JL, Anguita Sánchez M, Castillo Dominguez JC, Arizón del Prado JM, Suárez de Lezo J. Med Clin (Barc). 2012 Mar 3;138(5):192-8. Factor de impacto: 1,385. Cuartil Scimago Journal Rank: 2 (637/1564)
- Influencia pronóstica de diferentes programas de intervención extrahospitalaria en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica. Gámez López A, Bonilla Palomas JL, Anguita Sánchez M, Castillo Dominguez JC, Crespín Crespín M, Suárez de Lezo J. Cardiacore. 2012;47.e1-e5. - vol.47 núm 01. Cuartil Scimago Journal Rank: 4 (258/273)

A nuestro juicio reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 22 de enero de 2013

Fdo.: DR. MANUEL ANGUIA SÁNCHEZ  
F.E.A CARDIOLOGIA

Fdo.: DR. JOSE SUÁREZ DE LEZO CRUZ-CONDE  
CATEDRATICO DE CARDIOLOGIA

**A MI FAMILIA, A CRISTINA Y A TODOS AQUÉLLOS QUE ME HAN  
AYUDADO EN ESTE INACABABLE PERO FRUCTÍFERO CAMINO DE LA  
INVESTIGACIÓN QUE NO HACE SINO COMENZAR.**

# **INDICE**



<b>I. INDICE</b> .....	1
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
1. Concepto de insuficiencia cardiaca .....	8
1.1. Definición de insuficiencia cardiaca .....	8
1.2. Insuficiencia cardiaca aguda y crónica .....	8
1.3. Insuficiencia cardiaca derecha e izquierda .....	9
1.4. Insuficiencia cardiaca anterógrada y retrógrada .....	10
1.5. Insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica .....	11
2. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca .....	12
3. Etiología de la insuficiencia cardiaca. Factores etiológicos y precipitantes .....	16
3.1. Etiología de la insuficiencia cardiaca .....	16
3.2. Factores precipitantes .....	19
4. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca .....	20
4.1. Ley de Frank-Starling .....	21
4.2. Hipertrofia miocárdica .....	24
4.3. Adaptaciones neurohormonales autocrinas y paracrinas .....	26
5. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca .....	30
5.1. Síntomas y signos de insuficiencia cardiaca .....	30
5.2. Causas de los síntomas de insuficiencia cardiaca .....	32
5.3. Síntomas y gravedad de la insuficiencia cardiaca .....	32
5.4. Pruebas diagnósticas en la insuficiencia cardiaca .....	33
5.4.1. Electrocardiograma .....	33
5.4.2. Radiografía de tórax .....	33
5.4.3. Pruebas de laboratorio .....	34

5.4.4. Ecocardiograma .....	37
5.4.5. Pruebas no invasivas adicionales .....	39
5.4.6. Cateterismo cardiaco .....	42
6. Pronóstico de la insuficiencia cardiaca .....	44
6.1. Indicadores pronósticos .....	45
6.1.1. Índices clínicos generales .....	46
6.1.2. Clasificación de la NYHA .....	47
6.1.3. Prueba de esfuerzo .....	48
6.1.4. Índices hemodinámicos .....	50
6.1.5. Índices neurohormonales .....	55
6.2. Arritmias y pronóstico .....	58
6.3. Estudios electrofisiológicos y pronóstico .....	60
7. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca .....	61
7.1. Estrategia terapéutica .....	61
7.2. Medidas generales en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca .....	62
7.3. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca crónica .....	66
7.3.1. Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina .....	67
7.3.2. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II .....	69
7.3.3. Bloqueadores beta .....	71
7.3.4. Antagonistas de la aldosterona .....	73
7.3.5. Hidralazina y dinitrato de isosorbide .....	75
7.3.6. Ivabradina .....	76
7.3.7. Digoxina .....	78
7.3.8. Diuréticos .....	80
7.3.9. Agentes inotrópicos y vasopresores .....	81

7.3.10. Otros fármacos empleados en insuficiencia cardiaca .....	85
7.3.11. Manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI conservada .....	87
7.4. Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardiaca .....	88
7.4.1. Revascularización en pacientes con insuficiencia cardiaca .....	88
7.4.2. Cirugía valvular. Implante percutánea de prótesis .....	88
7.4.3. Terapia de resincronización. Desfibrilador automático implantable .....	90
7.4.4. Cirugía de reconstrucción ventricular .....	93
7.4.5. Tratamiento con células madre .....	94
7.4.6. Dispositivos de asistencia ventricular .....	95
7.4.7. Trasplante cardiaco .....	96
8. Programas para el manejo de la insuficiencia cardiaca .....	97
8.1. Aspectos fundamentales .....	97
8.2. Nivel de evidencia .....	99
<b>III. OBJETIVOS .....</b>	<b>102</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>105</b>
1. Diseño .....	106
2. Criterios de inclusión y de exclusión .....	107
3. Grupos de estudio .....	107
3.1. Intervención hospitalaria intensiva .....	107
3.2. Intervención domiciliaria .....	108
3.3. Intervención telefónica .....	108

3.4. Grupo control .....	108
4. Protocolo de estudio .....	109
5. Seguimiento y recopilación de datos .....	110
5.1. Definición de eventos .....	111
6. Estudio estadístico .....	112
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>114</b>
1. Características generales y resultados de la población global de estudio .....	115
1.1. Demográficas .....	115
1.2. Antecedentes y etiología .....	115
1.3. Clase funcional .....	116
1.4. Tratamiento prescrito al alta .....	117
1.5. Morbimortalidad global .....	118
2. Características generales y resultados comparativos de los diferentes grupos de estudio .....	122
2.1. Demográficas .....	122
2.2. Antecedentes y etiología .....	122
2.3. Tratamiento prescrito al alta .....	125
2.4. Tratamiento al finalizar el estudio .....	127
2.5. Resultados comparativos entre los diferentes grupos .....	129
2.5.1. Mortalidad global e ingresos por insuficiencia cardiaca .....	129
2.5.2. Mortalidad e ingresos de origen cardiovascular .....	133
2.5.3. Calidad de vida y clase funcional .....	134
3. Resultados por subgrupos .....	135
3.1. Mayores de 70 años .....	136

3.1.1. Características basales .....	136
3.1.2. Morbimortalidad global y cardiovascular .....	139
3.1.3. Calidad de vida y clase funcional .....	141
3.2. Insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida .....	143
3.2.1. Características basales .....	143
3.2.2. Morbimortalidad global y cardiovascular .....	147
3.2.3. Calidad de vida y clase funcional .....	150
4. Efectos a largo plazo de los diferentes programas de intervención .....	151
4.1. Población global de estudio .....	151
4.2. Insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida .....	153
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	156
1. Justificación .....	157
2. Resultados de la población global a estudio .....	158
3. Resultados por subgrupos .....	164
3.1. Pacientes mayores de 70 años .....	164
3.2. Pacientes con función sistólica deprimida .....	165
4. Efectos a largo plazo de los programas de intervención .....	167
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	170
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	172

# **INTRODUCCIÓN**

## **1.- CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA**

### **1.1.- Definición de insuficiencia cardiaca**

Son múltiples las definiciones de insuficiencia cardiaca (IC) que señalan una o varias características de este complejo síndrome, como son los parámetros hemodinámicos, el consumo de oxígeno o la capacidad de esfuerzo. En los últimos años, la mayoría de las definiciones destacan la necesidad de que haya tanto síntomas de IC como signos físicos de retención de líquidos<sup>1,2</sup>.

La IC es un síndrome en el que los pacientes presentan las siguientes características: síntomas de IC, típicamente falta de aire o fatiga tanto en reposo como durante el ejercicio; signos de retención de líquidos, como congestión pulmonar o hinchazón de tobillos, y evidencia objetiva de una alteración cardiaca estructural o funcional en reposo. La respuesta clínica al tratamiento de la IC no es suficiente para establecer el diagnóstico, pero puede ser de ayuda si no se puede establecer un diagnóstico certero tras realizarse las pruebas diagnósticas oportunas<sup>3</sup>.

Las alteraciones cardiacas asintomáticas, estructurales o funcionales, se consideran las precursoras de la IC sintomática y están asociadas a una mortalidad elevada. La consideración de alteraciones funcionales cardiacas permite englobar a pacientes que presentan el síndrome clínico y no siempre presentan anomalías estructurales en los estudios morfológicos<sup>4,5</sup>.

### **1.2.- Insuficiencia cardiaca aguda y crónica**

Por lo general, en la descripción de los pacientes con IC se utilizan numerosos términos y expresiones complementarias. En muchas ocasiones, estos términos se superponen o se utilizan para expresar significados ligeramente diferentes. El término «agudo», en el contexto de la IC aguda, se ha vuelto confuso debido a que

algunos profesionales lo utilizan para indicar gravedad (un edema de pulmón que pone en peligro la vida y requiere tratamiento urgente), mientras que otros lo utilizan para indicar IC descompensada, un episodio reciente de IC o incluso IC de nueva aparición<sup>6</sup>. Por lo tanto, el término en este caso es un indicador de tiempo, más que de gravedad. En el contexto de la IC, los términos «aguda», «avanzada» y «descompensada» no son intercambiables. Una clasificación novedosa y alternativa sería la que distingue la IC de nueva aparición, la IC transitoria y la IC crónica. El término «IC de nueva aparición» se explica por sí mismo y se refiere a la primera presentación de IC. El término «IC transitoria» se refiere a la IC sintomática durante un periodo limitado, aunque pueda estar indicado el tratamiento a largo plazo. Ejemplos de este tipo de IC son los pacientes con miocarditis leve de la que están prácticamente recuperados, pacientes con infarto de miocardio tratados con diuréticos en la unidad de cuidados coronarios pero que no necesitan tratamiento a largo plazo o pacientes con IC transitoria secundaria a isquemia que se resuelve mediante revascularización. En el escenario de la IC crónica, el empeoramiento de la IC (descompensación) es, con gran diferencia, la forma más frecuente de IC que requiere hospitalización (el 80% de los casos). El tratamiento se basará en la presentación clínica, para la cual está indicado un tratamiento específico (p. ej., edema pulmonar, crisis hipertensiva, IAM)<sup>3</sup>.

### **1.3. Insuficiencia cardiaca derecha e izquierda**

Clínicamente se emplean los términos de insuficiencia cardiaca izquierda y derecha para referirnos al lado del corazón donde predominan los síntomas y signos de la IC.



Los síntomas secundarios a la congestión pulmonar (disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna) por elevación de las presiones de cavidades izquierdas predominan en pacientes con IC por hipertensión arterial, lesiones valvulares mitrales y aórticas, infarto de miocardio de ventrículo izquierdo y es lo que se denomina IC izquierda. Por el contrario, en la IC derecha predominan los síntomas y signos de cavidades derechas, la congestión venosa sistémica, con distensión de venas del cuello, hepatomegalia, ascitis y edema periférico.

Cuando el paciente presenta los síntomas y signos de congestión venosa pulmonar y sistémica, o elevación de las presiones telediastólicas de ambos ventrículos, se denomina insuficiencia cardiaca congestiva<sup>7</sup>.

#### **1.4.- Insuficiencia cardiaca anterógrada y retrógrada**

En 1832 James Hope expuso la teoría retrógrada de la IC, manteniendo que cuando un ventrículo falla por incapacidad de vaciar su contenido adecuadamente, la sangre se acumula por detrás de él y eleva la presión de la aurícula y del sistema venoso respectivo<sup>8</sup>. Casi un siglo después de la publicación del trabajo de Hope, Mackenzie propone la teoría del fallo anterógrado, postulando que las manifestaciones clínicas de la IC son debidas a un inadecuado aporte de volumen sanguíneo en el sistema arterial<sup>9</sup>. De acuerdo con esta teoría, el corazón fallaba en la propulsión hacia delante y la congestión era dependiente de esto, debido a que la perfusión inadecuada de los órganos no sólo producía síntomas derivados de bajo gasto sino que conduciría a la retención de agua y sal, esto último a través de mecanismos renales complejos<sup>10</sup>. Esta retención de agua y sal aumentaría el contenido extracelular por desequilibrio en la presión capilar y aparecerían los síntomas de fallo cardiaco causado por la congestión tisular y de órganos.

Estos dos puntos de vista aparentemente antagónicos dieron lugar a una fuerte controversia durante la primera mitad del siglo pasado. Actualmente esta rígida posición ha quedado arcaica pues se sabe que, salvo en algunas situaciones muy concretas, ambos mecanismos están operando en la mayoría de los pacientes con síntomas debidos a un inadecuado volumen minuto por un lado y la congestión por otro. IC crónica<sup>7</sup>.

### **1.5.- Insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica**

Si bien normalmente se distingue entre la IC sistólica y la IC diastólica<sup>11</sup>, esta distinción es algo arbitraria<sup>12</sup>. En la IC diastólica los pacientes presentan síntomas y/o signos de IC con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada (> 40%-50%)<sup>13</sup>. A este respecto, no existe un consenso claro en cuanto al punto de corte para definir una fracción de eyección conservada.

La fracción de eyección se define como el volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final de la cámara ventricular y, por lo tanto, está determinado en gran medida por éste. Una fracción de eyección menor o mayor que el 40% permite distinguir entre un volumen ventricular diastólico final normal y uno aumentado. Esta diferenciación aparece en gran parte debido a que en el pasado la mayoría de los pacientes hospitalizados para ser sometidos a pruebas diagnósticas o los incluidos en los ensayos clínicos tenían corazones dilatados, con una fracción de eyección reducida (< 35-40%). En los pacientes con IC y función sistólica deprimida hay evidencia de disfunción diastólica asociada, por lo que la IC diastólica y sistólica no deben considerarse entidades separadas<sup>14</sup>. Para describir la IC diastólica también se han utilizado otros términos, como IC con la fracción de eyección conservada, IC con la fracción de eyección normal o IC con la función sistólica conservada. A partir de

ahora, se utilizará la expresión IC con la fracción de eyección conservada (IC-FEC).

## **2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

La prevalencia de la IC se sitúa entre el 2 y el 3% de la población europea y aumenta drásticamente alrededor de los 75 años de edad, hasta llegar a un 10-20% en el grupo de población entre 70-80 años. En los grupos más jóvenes, la prevalencia es mayor en los varones debido a que la enfermedad coronaria, una de las causas más frecuentes de IC, aparece a edades más tempranas. Entre las personas de edad avanzada, la prevalencia es similar en ambos sexos<sup>15-17</sup>.

La prevalencia total de la IC está en aumento debido al envejecimiento de la población, una mayor supervivencia de los pacientes que sufren eventos coronarios y la eficacia de la prevención, que retrasa la aparición de eventos coronarios en los pacientes en alto riesgo y en los que han sobrevivido al primer evento (prevención secundaria)<sup>18, 19</sup>. En algunos países, la mortalidad por IC ajustada por edad ha disminuido, en parte gracias a las nuevas estrategias de tratamiento<sup>20, 21</sup>. La media de edad de los pacientes con IC en los países desarrollados es 75 años. La IC-FEC es más común en pacientes de edad avanzada, mujeres, hipertensos y diabéticos. La IC es la causa del 5% de los ingresos hospitalarios urgentes, ocupa el 10% de las camas hospitalarias y representa aproximadamente el 2% de los gastos sanitarios nacionales, debido en gran parte al coste de las hospitalizaciones<sup>22</sup>.

En términos generales, el pronóstico de la IC no es favorable<sup>23, 24</sup>. Del número total de pacientes, el 50% fallece a los 4 años y el 40% de los pacientes ingresados por IC fallece o reingresa durante el primer año<sup>19, 24</sup>.

Los estudios clínicos demuestran que la precisión del diagnóstico de la IC utilizando únicamente medios clínicos es inadecuada generalmente, especialmente en mujeres, ancianos y obesos<sup>25</sup>. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con IC tienen la fracción de eyección conservada, existiendo controversias respecto al pronóstico de dicha entidad en relación a los pacientes con función deprimida, con estudios que han demostrado que el pronóstico de estos pacientes es similar al de los pacientes con IC sistólica y otros en los que se refleja un mejor pronóstico de la IC-FEC<sup>26, 27</sup>.

La situación epidemiológica en España es similar a la descrita. En este sentido arroja gran información el estudio PRICE<sup>28</sup>. Los datos de ese estudio demográfico, bien estructurado, de 15 centros de asistencia sanitaria en España, subrayan la prevalencia creciente de la IC en las personas de más de 45 años, con unos valores estimados del 6,8% de la población total, y unas cifras tan sólo modestamente superiores en las mujeres que en los varones. Tal como se preveía, la prevalencia aumenta con la edad, de tal manera que en promedio, el 16,1% de las personas de más de 74 años padecen de IC. En este y otros estudios epidemiológicos similares, existe siempre una preocupación respecto a la exactitud del diagnóstico de insuficiencia cardíaca. A este respecto, el diseño del estudio PRICE proporciona una mayor certeza, al menos en cuanto a los diagnósticos falsamente positivos, al garantizar que todos los casos de sospecha y confirmación de insuficiencia cardíaca fueron revisados por un cardiólogo. De hecho, una de las observaciones tangenciales más interesantes de este trabajo es la elevada coincidencia entre las observaciones y los diagnósticos de los médicos de atención primaria y los de los especialistas.

La prevalencia descrita de la insuficiencia cardíaca respalda la observación internacional general de que hay un número creciente de pacientes que presentan

este trastorno, como reflejo de los factores ya señalados. Y aunque este trabajo no hace comentario alguno respecto a las tasas de incidencia de la insuficiencia cardiaca, estudios recientes indican que la frecuencia de nuevos diagnósticos se mantiene estable. Así, por ejemplo, Senni et al., en un estudio de 1999, no observaron cambio alguno de la incidencia de insuficiencia cardiaca de nueva aparición, mientras que, más recientemente, Roger et al. han descrito unas tasas de incidencia estables con una disminución de la mortalidad; estas dos observaciones juntas supondrían el aumento global de la prevalencia<sup>19, 29</sup>.

Estas observaciones epidemiológicas subrayan el problema de salud pública que plantea la insuficiencia cardiaca, dado que es probable que en los próximos años haya un número creciente de pacientes ancianos que sufran este trastorno. Así pues, es de crucial importancia que pongamos en marcha estrategias eficaces para hacer frente a este problema. En este sentido, ocupa un lugar principal la necesidad de disponer de servicios de asistencia óptimos para la insuficiencia cardiaca que atiendan a esta población de pacientes con los medios más modernos. La elaboración de estos programas ha revolucionado el tratamiento y la evolución clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>30, 31</sup>. Al centrarse predominantemente en los pacientes en estado más grave dentro del grupo que presenta insuficiencia cardiaca, estos programas de manejo de la enfermedad han reducido de manera significativa las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, han mejorado la calidad de vida y el autocuidado de los pacientes y han reducido la mortalidad<sup>3</sup>. Un elemento clave en la mejora del pronóstico ha sido la aplicación más efectiva de tratamientos de eficacia probada. Todavía no se han apreciado los efectos beneficiosos completos que aportan los programas de manejo de la enfermedad en la insuficiencia cardiaca, puesto que hasta la fecha se han limitado predominantemente al

grupo de pacientes más graves dentro de la población afectada. Ahora este enfoque debe extenderse a todas las personas con diagnóstico de insuficiencia cardiaca, con objeto de asegurar que los efectos beneficiosos de la asistencia estructurada, la educación sanitaria, el autocuidado, la mejor aplicación del tratamiento y el estudio diagnóstico más completo se apliquen a todos los pacientes con este síndrome<sup>31</sup>.

Sin embargo, la aplicación generalizada de los programas de manejo de la enfermedad no permitirá por sí sola poner freno a la epidemia de insuficiencia cardiaca. Para poder hacerlo de manera efectiva, será necesario centrar de manera creciente el interés en la prevención de este trastorno. La importancia de los avances en este campo se ha subrayado en la reciente publicación de una declaración de posicionamiento conjunto de varios consejos de la American Heart Association, en la que se analizaron y se describieron posibles estrategias para un abordaje bien organizado de la prevención de la insuficiencia cardiaca<sup>32</sup>. A este respecto, es preciso prestar especial atención a las poblaciones con riesgo de disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática, como son los pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio, los que presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y diabetes mellitus) y posiblemente los familiares de pacientes con una miocardiopatía dilatada idiopática establecida. La identificación de estos individuos permitiría prescribir tratamientos más eficaces, de los que se ha demostrado que mejoran el pronóstico cardiovascular en general y las tasas de incidencia de insuficiencia cardiaca en particular, con lo que podría tener una repercusión positiva en la preocupante epidemiología de este síndrome. El uso juicioso de las técnicas de detección sistemática, por ejemplo el análisis de péptido natriurético, puede ser la forma más eficaz de definir este grupo de riesgo. En la actualidad hay un amplio conjunto de datos que subrayan la utilidad tanto del péptido natriurético de tipo B como

de la prohormona aminoterminal del péptido natriurético de tipo B como instrumentos para la detección sistemática. El estudio MONICA lo demostró por primera vez, y después lo han confirmado otros protocolos en poblaciones diferentes<sup>33</sup>. Se ha demostrado también la favorable relación coste/efectividad de este enfoque. Su efectividad probablemente sería máxima al aplicarlo a poblaciones que realmente estuvieran en riesgo.

### **3.- ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA. FACTORES ETIOLÓGICOS Y PRECIPITANTES**

#### **3.1. Etiología de la insuficiencia cardiaca**

En términos generales los determinantes etiológicos de insuficiencia cardiaca son de tres tipos<sup>7</sup>:

- a) Procesos miocárdicos, como la cardiopatía isquémica y las miocardiopatías (tabla 1). Una miocardiopatía es una afección del miocardio que se caracteriza por una anomalía estructural y funcional (en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión, valvulopatía o cardiopatía congénita) capaz de producir dicha afección miocárdica<sup>34</sup>.
- b) Sobrecargas hemodinámicas: sistólicas, como la hipertensión y la estenosis de sigmoideas y diastólicas, entre las que se encuentran las regurgitaciones valvulares y los cortocircuitos arteriovenosos intracardiacos y aortopulmonares.
- c) Limitación al llenado ventricular:

- Preventricular: Estenosis valvulares auriculoventriculares, tumores intraauriculares, cortriatriatum, drenave venoso pulmonar anómalo total, estenosis de venas pulmonares.
- Ventricular: Hipertrofias ventriculares, miocardiopatías restrictivas, tumores intraventriculares, procesos pericárdicos.

**Tabla 1.** Causas comunes de insuficiencia cardiaca secundaria a enfermedad del músculo cardiaco (enfermedad miocárdica). Tomado de Dickstein et al<sup>3</sup>.

Enfermedad coronaria	Múltiples manifestaciones
Hipertensión	Normalmente cursa con hipertrofia ventricular izquierda y FEVI conservada
Miocardiopatías	Dilatada, hipertrófica, restrictiva, arritmogénica de VD, no clasificada
Fármacos	Citotóxicos, antidepresivos, antiarrítmicos
Toxinas	Alcohol, cocaína, elementos traza (mercurio, cobalto, arsénico)
Endocrina	Hipo e hipertiroidismo, síndrome de Cushing, feocromocitoma
Nutricional	Déficit de tiamina, selenio, carnitina
Infiltrativa	Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, enfermedad del tejido conectivo
Otras	Enfermedad de Chagas, infección por VIH, miocardiopatía periparto, insuficiencia renal terminal

Los procesos miocárdicos determinan alteraciones bioquímicas cuya expresión a nivel molecular se manifiesta por un descenso en la producción de ATP (fosforilación



oxidativa), en la actividad ATPásica de la miosina, en la desnaturalización de esta proteína contráctil, en la disminución de los depósitos de calcio en el retículo sarcoplásmico, y en el menor desplazamiento de éste hacia el sarcómero, con incremento del mismo en las mitocondrias<sup>35</sup>. Las mencionadas alteraciones bioquímicas deprimen la contractilidad, definida como la capacidad reactiva de las miofibrillas para generar fuerza destinada al acortamiento.

Las sobrecargas hemodinámicas provocan hipertrofia ventricular concéntrica o excéntrica. En las sobrecargas sistólicas la hipertrofia es concéntrica, por lo que el aumento de la masa contráctil ejerce en principio un efecto compensador. Las sobrecargas diastólicas determinan hipertrofia excéntrica y el efecto compensador se verifica en buena parte a través del mecanismo de Frank-Starling. Por otro lado, el corazón dilatado puede mantener un volumen latido normal a expensas de una menor extensión de acortamiento. El estrés parietal actúa como uno de los principales estímulos para potenciar el desarrollo de la hipertrofia en ambos tipos de sobrecarga, pero especialmente en las sistólicas. El aumento de las necesidades de oxígeno relacionado con el aumento de la masa miocárdica y del estrés, así como la reducción en la reserva coronaria, acaban deprimiendo la contractilidad y provocan un descenso en el rendimiento mecánico de los ventrículos.

Como ya se ha señalado, la hipertrofia ventricular y la isquemia miocárdica pueden, a través de la afectación exclusiva de la función diastólica, provocar un descenso del gasto y un aumento de la presión venosa. Los procesos pericárdicos (derrames, constricción) afectan de manera similar a la función diastólica de ambos ventrículos.

Las estenosis auriculoventriculares, los tumores auriculares, la estenosis de las venas pulmonares, originan una resistencia al llenado a nivel preentricular, con la consiguiente hipertensión venocapilar y congestión pulmonar.

Las causas predominantes de insuficiencia cardiaca en el estudio Framingham fueron la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. Más del 75% de los pacientes tenían hipertensión arterial y el 46% de los hombres y el 27% de las mujeres tenían antecedentes de enfermedad coronaria. Los pacientes con cardiopatía isquémica desarrollan insuficiencia cardiaca con una frecuencia 10 veces superior a la de la población sin cardiopatía isquémica<sup>36</sup>. Sin embargo, sólo el 10-20% de los casos de insuficiencia cardiaca son atribuibles a cardiopatía isquémica en ausencia de hipertensión arterial. En nuestro medio, lo más frecuente, es la asociación de cardiopatía isquémica e hipertensión arterial<sup>16</sup>.

La hipertensión arterial multiplica de forma progresiva el riesgo de insuficiencia cardiaca tanto en hombres como en mujeres. En el estudio Framingham el riesgo de insuficiencia cardiaca se duplica en la población con hipertensión arterial ligera y se multiplica por 4 en poblaciones con cifras de presión arterial superior a 160/95 mmHg<sup>37</sup>.

### **3.2.- Factores precipitantes**

Un paciente con una cardiopatía crónica capaz de causar insuficiencia cardiaca puede permanecer asintomático o mejorar de forma llamativa con tratamiento. Las presiones auriculares pueden mantenerse en un espectro en el cual no hay síntomas en reposo, pero sí durante el ejercicio, hasta que aparece un factor precipitante que empeora dicha patología<sup>7</sup>.

En la tabla 2 se enumeran los factores precipitantes de insuficiencia cardiaca. Muchos de ellos aumentan la presión auricular al causar un aumento del volumen

minuto. Algunos de los estados que causan dicho aumento pueden ocasionar una “insuficiencia cardiaca de volumen elevado” en ausencia de cardiopatía, pero su relación más común con la insuficiencia cardiaca tiene lugar como un factor precipitante.

**Tabla 2.** Causas precipitantes de insuficiencia cardiaca

CARDIACAS	NO CARDIACAS
- Arritmias	- Abandono tratamiento
- Nueva cardiopatía	- Transgresión dietética
- Fármacos inotropos negativos	- Infecciones
- Embolismo pulmonar	- Anemia
	- Enfermedades sistémicas
	- Aporte excesivo de líquidos
	- Fármacos que retienen sal

#### **4.- FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

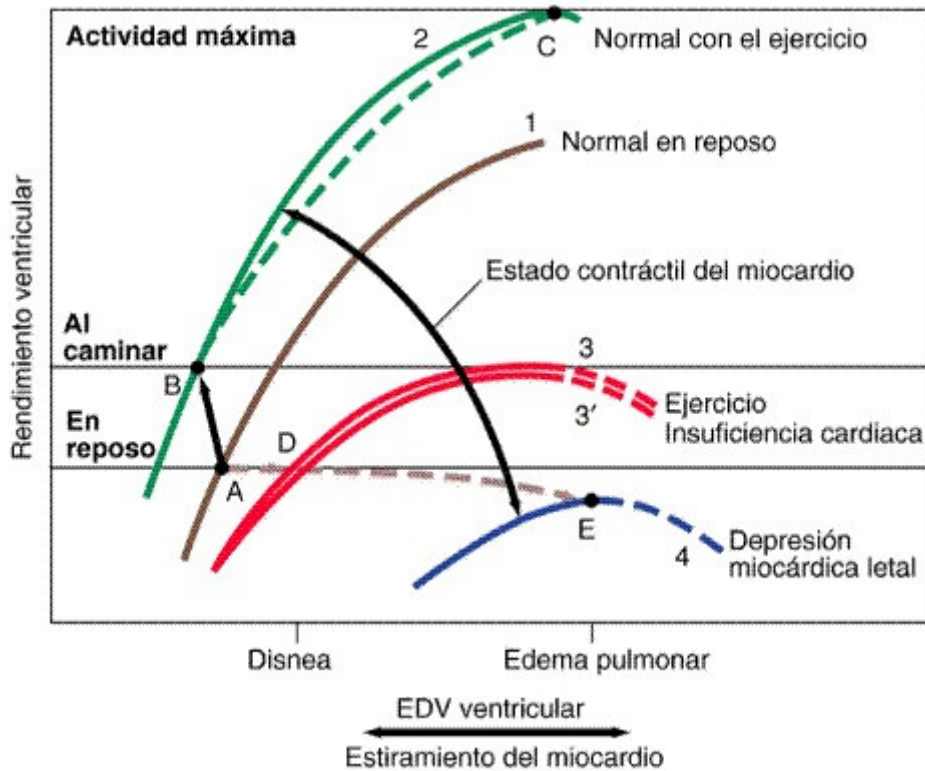
Cuando se produce una alteración primaria de la contractilidad miocárdica o una carga hemodinámica excesiva para el ventrículo, el corazón depende de diversos mecanismos de adaptación para mantener su función<sup>38</sup>. Los más importantes son:

- El mecanismo de Frank-Starling, en el cual un aumento de la precarga con aumento en la retención de agua y sal ayuda a mantener el rendimiento cardiaco
- La hipertrofia miocárdica con dilatación de las cavidades miocárdicas o sin ésta, en la que se aumenta la masa de tejido contráctil.
- Activación de sistemas neurohormonales, ante todo la liberación de noradrenalina a través de los nervios adrenérgicos cardiacos, que aumenta la contractilidad miocárdica y

la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y otras adaptaciones neurohumorales que conservan la presión arterial y la perfusión a órganos vitales.

#### **4.1. Ley de Frank-Starling**

El análisis del corazón considerado como bomba se ha centrado clásicamente en la relación entre el volumen telediastólico del ventrículo (que se relaciona con longitud de las fibras musculares) y su volumen sistólico (relación de Frank-Starling). La presión telediastólica o de “llenado” del ventrículo se utiliza a veces como marcador indirecto del volumen telediastólico. En las preparaciones de corazón y pulmón, el volumen de expulsión varía en relación directa con la longitud de la fibra en diástole (precarga) y en forma inversa con la resistencia arterial (poscarga) y conforme el corazón se torna insuficiente genera un volumen de expulsión cada vez más pequeño a partir de un volumen telediastólico normal o elevado. La relación entre la presión telediastólica ventricular y el trabajo sistólico del ventrículo (la curva de función ventricular) permite la definición útil del nivel de *contractilidad* del corazón intacto. El aumento de la contractilidad ventricular se acompaña de una desviación de la curva de función ventricular hacia arriba y a la izquierda [mayor trabajo sistólico para cualquier presión (o volumen) telediastólico ventricular, o menor presión telediastólica para cualquier trabajo sistólico], en tanto que la disminución de la contractilidad se identifica por una desviación hacia abajo y a la derecha.



(Modificado de E. Braunwald et al, *Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart*,. Boston, Little, Brown, 1976)

El esquema superior muestra las interrelaciones entre los factores que influyen en el volumen telediastólico ventricular (*end-diastolic volume*, EDV) a través del estiramiento y del estado contráctil del miocardio. Los EDV asociados a presiones de llenado que producen disnea y edema pulmonar se representan en el eje de abscisas. Los niveles de función ventricular necesarios en reposo, al andar y durante la actividad máxima se representan en el eje de las ordenadas. Las líneas discontinuas son las ramas descendentes de las curvas de función ventricular, que raras veces se ven durante la vida pero que demuestran el nivel de función ventricular si se pudiese elevar el volumen telediastólico a niveles muy altos.

En la curva 1 de la figura se muestra la relación normal entre el volumen y la función ventricular telediastólica. Durante el ejercicio y otros esfuerzos, el incremento de los impulsos nerviosos adrenérgico hacia el miocardio, la concentración de

catecolaminas circulantes y la taquicardia, acentúan la contractilidad miocárdica, y la curva 1 se convierte en la 2. La función ventricular aumenta aunada a muy pocos cambios en la presión telediastólica y el volumen. Este fenómeno está representado por el desplazamiento del punto A al punto B. En los músculos que se ejercitan se produce vasodilatación, que a su vez reduce la resistencia vascular periférica y la impedancia aórtica. Esto permite finalmente alcanzar un gasto cardiaco alto durante el ejercicio, y la presión arterial se incrementa muy poco. Durante el ejercicio intenso, el gasto cardiaco se eleva hasta un punto máximo si se utiliza el mecanismo de Frank-Starling, como lo demuestra el incremento moderado del volumen y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (punto B al C)

En la IC sistólica, representada por la curva 3, el gasto cardiaco durante el reposo se encuentra dentro de lo normal, pero se mantiene en ese nivel sólo porque aumenta la longitud telediastólica de las fibras y el volumen telediastólico ventricular (precarga). La elevación de la presión diastólica del ventrículo izquierdo conlleva un aumento de la presión capilar pulmonar, que contribuye a la disnea que experimentan los pacientes con IC, algunos incluso durante el reposo (punto D).

La IC a menudo conlleva una reducción del depósito de noradrenalina y de la densidad de receptores betadrenérgicos y, por tanto, en la respuesta inotrópica a los impulsos en los nervios adrenérgicos cardiacos. En consecuencia, las curvas de la función ventricular no ascienden hasta el margen normal con los impulsos del sistema adrenérgico, y la contractilidad mejora una vez que disminuya el ejercicio (curvas 3 y 3'). Los factores que tienden a aumentar el llenado ventricular durante el ejercicio impulsan todavía más al ventrículo insuficiente a lo largo de su curva de función aplanada o deprimida, y se elevan en grado excesivo el volumen y presión telediastólica y, con ello, la presión capilar pulmonar<sup>39</sup>. Este último fenómeno intensifica la disnea y

contribuye en gran medida a limitar la intensidad del ejercicio que el enfermo puede realizar.

## **4.2. Hipertrofia miocárdica**

La hipertrofia cardíaca constituye uno de los mecanismos principales por los que el corazón compensa cualquier sobrecarga. Uno de los primeros cambios celulares que se producen después de aplicar un estímulo para producir hipertrofia es la síntesis de las mitocondrias; se supone que esta masa mitocondrial extendida provee los fosfatos de alta energía necesarios para cubrir el incremento en la demanda energética de la célula hipertrófica. Este fenómeno genera expansión de la masa miofibrilar. Los miocitos que se aíslan de los pacientes con IC son más largos de lo normal<sup>40</sup>.

Grossman et al. examinaron la tensión sistólica y diastólica de la pared en individuos sanos y en pacientes con sobrecarga crónica de presión y volumen del ventrículo izquierdo, pero sin IC<sup>41</sup>. Tanto en el grupo con sobrecarga de presión como en el de sobrecarga de volumen, la masa del ventrículo izquierdo aumentó de manera similar. Además el espesor de la pared se incrementó en grado considerable en los ventrículos con sobrecarga de presión y muy poco en aquéllos con sobrecarga de volumen. Este último es suficiente para equilibrar el radio mayor, de manera que la relación entre el espesor de la pared y el radio permanece normal en los pacientes con hipertrofia por sobrecarga de volumen. Esta relación aumenta en los pacientes con hipertrofia por sobrecarga de presión, en quienes se observa un engrosamiento desproporcionado de la pared ventricular. Estas observaciones concuerdan con las de otros investigadores, quienes encontraron que la hipertrofia miocárdica evoluciona de manera tal que mantiene la tensión sistólica dentro de los límites normales. Por consiguiente, cuando el estímulo principal de la hipertrofia es una sobrecarga de

presión, el incremento agudo resultante de la tensión sistólica de la pared provoca la hipertrofia concéntrica. El engrosamiento de la pared suele ser suficiente para conservar una tensión sistólica normal. Por el contrario, cuando el estímulo principal es una sobrecarga del volumen ventricular, el incremento en la tensión sistólica de la pared provoca multiplicación de las sarcómeras en serie, alargamiento de los miocitos y dilatación ventricular. Esto a su vez, da por resultado un incremento moderado de la tensión sistólica (Ley de Laplace), que ocasiona un engrosamiento proporcional de la pared para normalizar la tensión sistólica. Por consiguiente, en los individuos compensados, tanto la sobrecarga de volumen como de presión altera la geometría y el espesor de la pared para que la tensión sistólica no se modifique significativamente<sup>42</sup>.

Cuando el ventrículo se somete a un esfuerzo, sea una sobrecarga de presión o de volumen, la reacción inicial es un incremento en la longitud de la sarcómera, de manera que la superposición de los miofilamentos es óptima, o sea, cercana a 2,2  $\mu\text{m}$ . A continuación aumenta la masa muscular total aunque, como se ha señalado, el patrón de la hipertrofia difiere según el tipo de tensión: carga de presión o de volumen. Cuando la sobrecarga hemodinámica es intensa, se deprime la contractilidad miocárdica. Esta depresión se manifiesta por una reducción en la velocidad de acortamiento del miocardio sin carga ( $V_{\text{max}}$ ) o por una reducción en la velocidad con que se desarrolla la fuerza durante la contracción isométrica<sup>43</sup>, pero el desarrollo de la fuerza isométrica máxima y el grado de acortamiento después de las contracciones isotónicas posteriores a la carga no se modifican. Conforme se deprime más la contractilidad del miocardio, se produce una reducción más extensa de la  $V_{\text{max}}$ , que ahora conlleva un descenso en el desarrollo de la fuerza isométrica y de acortamiento. En este punto todavía puede haber compensación circulatoria a través de la dilatación cardíaca y el incremento de la masa muscular, que tiende a mantener la tensión de la pared a niveles normales. Pese a que el



gasto cardiaco y el volumen sistólico permanecen normales durante el reposo, disminuye la fracción de eyección y el gasto cardiaco máximo que se alcanza durante el esfuerzo. Conforme la contractilidad desciende todavía más, sobreviene la insuficiencia cardiaca manifiesta, lo que se traduce en depresión del gasto cardiaco o en elevación del volumen y la presión telediastólica ventricular durante el reposo.

Por otro lado, la necrosis de los miocitos es un paso importante en la transición hacia la IC. Puede ser circunscrita, en cuyo caso altera el ventrículo de manera análoga a una sobrecarga de volumen, con incremento del diámetro y la longitud de las células restantes; también puede ser difusa. Independientemente de la causa de la muerte miocítica, la carga que se aplica en las células restantes aumenta y provoca hipertrofia reactiva, que deteriora todavía más la función de estos miocitos, cerrando un círculo vicioso<sup>44</sup>.

### **4.3. Adaptaciones neurohormonales autocrinas y paracrinas**

A causa de las dos alteraciones hemodinámicas principales de la IC, reducción del gasto cardiaco e hipertensión auricular, se realiza una serie compleja de cambios neurohormonales. Durante las primeras fases de la IC aguda, estos cambios (impulso adrenérgico excesivo, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y liberación excesiva de vasopresina-endotelina) son en realidad fenómenos compensadores y tienen el efecto de mantener la perfusión hacia órganos vitales. Conforme la IC se vuelve crónica, estos mecanismos producen efectos indeseables, como vasoconstricción excesiva, incremento de la poscarga, retención excesiva de sal y agua, anormalidades electrolíticas y arritmias. Por otro lado, aparecen otras respuestas, como la liberación del péptido natriurético atrial en respuesta a la distensión auricular que se opone a estos efectos adversos produciendo vasodilatación y aumentando la excreción de sal y agua.

**Sistema nervioso autónomo:** La concentración de noradrenalina en sangre arterial provee un índice de la actividad del sistema simpático, que es fundamental para la regulación normal de la función cardíaca. Durante el reposo, en los pacientes con IC avanzada, la concentración de noradrenalina circulante es superior muchas veces del doble o del triple de las cifras normales<sup>45</sup>, con elevación de los niveles de dopamina y adrenalina. La elevación de noradrenalina circulante es el resultado de una combinación de liberación excesiva y captación reducida a través de las terminaciones nerviosas adrenérgicas<sup>46</sup>. En los pacientes con IC el flujo de los nervios adrenérgicos aumenta según la microneurografía del nervio peroneal y el nivel de actividad nerviosa concuerda con la concentración plasmática de noradrenalina. El nivel de actividad nerviosa adrenérgica también tiene una relación directamente proporcional con la presión de llenado de los ventrículos. El grado en que se eleva la concentración plasmática de noradrenalina en los pacientes con IC guarda una relación directamente proporcional con la gravedad de la disfunción ventricular izquierda<sup>47</sup>, que se refleja en la presión capilar pulmonar y la depresión del índice cardíaco<sup>45</sup>. Además de activar los receptores adrenérgicos beta cardíacos, la actividad predominante del sistema adrenérgico estimula los receptores alfa-adrenérgicos del miocardio, con lo que despierta un efecto inotrópico moderado. El estímulo de estos receptores también provoca hipertrofia miocítica y la inducción de factores de crecimiento de la matriz extracelular<sup>48</sup>.

**Sistema renina-angiotensina-aldosterona:** Cuando el gasto cardíaco disminuye, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que opera en concierto con el sistema adrenérgico-medular suprarrenal activado para mantener la presión arterial. Ambos sistemas compensadores están acoplados; uno de los mecanismos principales que liberan renina en la IC es el estímulo de los receptores adrenérgicos beta

en el aparato yuxtaglomerular del riñón, a causa del impulso adrenérgico reforzado. La actividad excesiva de la renina plasmática es un dato frecuente, pero no universal, en la IC<sup>49, 50</sup>. En el estudio SOLVD, se encontró elevación considerable de la angiotensina II plasmática en los pacientes asintomáticos, con niveles más elevados en los pacientes más sintomáticos<sup>49</sup>. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor periférico que contribuye a elevar la resistencia vascular periférica, además de contribuir a la liberación de noradrenalina a partir del sistema nervioso adrenérgico. La aldosterona retiene sodio y por ello no es de extrañar que al interrumpir el eje renina-angiotensina-aldosterona a través de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina la resistencia del sistema vascular disminuya y la poscarga descendiendo elevando el gasto cardiaco. La mayor parte de esta enzima se ubica en los tejidos y sólo entre un 1 y 10% se encuentra en la circulación<sup>51</sup>. El receptor de la angiotensina que predomina en la vasculatura es el de la angiotensina<sub>1</sub>. En el miocardio humano existen receptores de angiotensina<sub>1</sub> y angiotensina<sub>2</sub>; estos últimos predominan a razón de dos a uno<sup>52</sup>.

**Arginina vasopresina:** La arginina vasopresina es una hormona hipofisaria que tiene una función primordial en la regulación de la osmolaridad plasmática y la eliminación de agua libre. La vasopresina se eleva en pacientes con IC. Además, el control de la concentración circulante de arginina vasopresina es anormal en los pacientes con IC que no muestran reducción de los niveles de vasopresina al disminuir la osmolaridad<sup>53</sup>. Es probable que este fenómeno contribuya a la incapacidad de excretar agua libre, y con ello a la hipoosmolalidad plasmática descrita en algunos enfermos. Se han identificado dos tipos de receptores de vasopresina en una gran variedad de tejidos. En el perro con IC, la inhibición selectiva de los receptores V<sub>1</sub> incrementó el gasto cardiaco sin alterar la concentración de electrolitos y hormonas. Por el contrario, la inhibición de los receptores V<sub>2</sub> aumentó la concentración sérica de

sodio, la actividad de renina plasmática y la concentración plasmática de vasopresina, sin alterar la hemodinámica. Al combinar ambos inhibidores se potencian los efectos hemodinámicos. Estos resultados indican que, además de regular la eliminación de agua libre a través del receptor  $V_2$ , en la IC la vasopresina contribuye a la vasoconstricción general a través del receptor  $V_1$ <sup>54</sup>.

**Péptidos natriuréticos:** Son tres los péptidos natriuréticos de más interés científico: péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP) y péptido natriurético C (CNP)<sup>55</sup>. El ANP se almacena principalmente en la aurícula derecha y se libera en respuesta a la distensión auricular. Este péptido produce vasodilatación y natriuresis, contrarrestando los efectos del sistema renina-angiotensina, sistema adrenérgico y vasopresina. El BNP se almacena fundamentalmente en el miocardio de los ventrículos y responde a los cambios en la presión de llenado ventricular. Al igual que el ANP también tiene un efecto vasodilatador y natriurético. El CNP se ubica básicamente en la vasculatura y, aparentemente, tiene una función importante regulando el sistema renina-angiotensina. Tanto el ANP como el BNP se eleva en plasma de pacientes con IC<sup>56</sup>. Además del efecto beneficioso que tienen los péptidos natriuréticos a nivel hemodinámico, estos también ejercen un efecto inhibitorio directo sobre la hipertrofia de los miocitos y del músculo liso vascular, así como de la fibrosis intersticial<sup>57</sup>.

**Endotelina:** Es un péptido vasoconstrictor poderoso, liberado por las células endoteliales. Se conocen tres endotelinas y se han descubierto por lo menos dos subtipos de receptores. En algunos estudios se han observado que la concentración circulante de endotelina-1 aumenta en los pacientes con IC, con efecto pronóstico desfavorable en este contexto<sup>58, 59</sup>. La endotelina plasmática guarda una relación directamente proporcional con las presiones de la arteria pulmonar, en particular con la

resistencia vascular pulmonar y la razón de resistencia entre la vascular pulmonar y la general. Este fenómeno es la base para sugerir que la endotelina pudiera tener una función fisiopatológica como mediador de la hipertensión pulmonar en este grupo de enfermos<sup>60</sup>.

**Citocinas:** Algunos péptidos mediadores, como los factores de crecimiento y las citocinas inflamatorias, tienen efectos importantes en el miocardio y en la vasculatura participando también en la fisiopatología de la IC. Los factores de crecimiento peptídico inducen el crecimiento y modulan la expresión genética de los miocitos cardiacos, las células del músculo liso vascular, las células endoteliales y los fibroblastos. Se ha demostrado que diferentes factores de crecimiento causan hipertrofia, acompañada de la expresión de genes fetales, desempeñando una función muy importante como mediadores en los cambios de la estructura miocárdica y su función durante la IC<sup>61</sup>.

## **5.- DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

### **5.1. Síntomas y signos de insuficiencia cardiaca**

Los síntomas y signos de la IC son la clave para la detección precoz de la enfermedad, ya que son éstos los que impulsan al paciente a buscar atención médica. Realizar una historia médica completa y una exploración física exhaustiva son aspectos clave a considerar en el abordaje del paciente con sospecha de IC (tabla 3). La falta de aire, el cansancio y la fatiga son síntomas característicos; sin embargo, obtener y evaluar esta información requiere experiencia y habilidad, especialmente cuando se trata del paciente de edad avanzada<sup>62, 63</sup>. Durante el examen clínico deben evaluarse los síntomas clínicos de la IC (tabla 4) mediante la observación, la palpación y la auscultación<sup>64, 65</sup>. Al igual que los síntomas, los signos de la IC inicial son difíciles de interpretar tanto en el paciente anciano como en el obeso. Por lo tanto, la sospecha

clínica de IC debe confirmarse mediante estudios diagnósticos objetivos, especialmente los que nos permiten evaluar la función cardiaca.

**Tabla 3.** Aspectos fundamentales de la historia clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca. Tomado de Dickstein et al<sup>3</sup>.

---

Síntomas	Falta de aire, fatiga, ortopnea, angina, síncope, palpitaciones
Eventos cardiovasculares	Enfermedad coronaria, infarto de miocardio, ACVA, disfunción valvular
Perfil de riesgo	Historia familiar, tabaquismo, hiperlipemia, hipertensión, diabetes mellitus
Respuesta a tratamiento actual o previa	

---

**Tabla 4.** Aspectos fundamentales de la exploración física de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Tomado de Dickstein et al<sup>3</sup>.

---

Aspecto	Nivel de conciencia, estado nutricional, peso
Pulso	Frecuencia, ritmo, carácter
Presión arterial	Sistólica, diastólica, presión de pulso
Sobrecarga de fluidos	Presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia, ascitis
Pulmones	Frecuencia respiratoria, estertores, derrame pleural
Corazón	Ritmo de galope por 3R, soplos cardiacos

---

## **5.2. Causas de los síntomas de insuficiencia cardiaca**

No se conoce en profundidad el origen de los síntomas de la IC<sup>66-68</sup>. No cabe duda de que el aumento de la presión capilar pulmonar causa el edema pulmonar y la falta de aire en el contexto de la IC aguda con evidencia de sobrecarga de fluidos. No obstante, los datos obtenidos en las pruebas de esfuerzo realizadas en pacientes con IC crónica demuestran que no existe una relación significativa entre la presión capilar y la capacidad de ejercicio. La IC es una entidad que finalmente produce enfermedad en todos los órganos del cuerpo. El cansancio y la fatiga son síntomas que se observan frecuentemente, pero no son específicos y pueden tener múltiples causas subyacentes. La pérdida de masa y fuerza del músculo esquelético es una manifestación tardía<sup>68, 69</sup>. El cerebro interpreta las señales enviadas por el músculo esquelético como falta de aire o fatiga. Esto explicaría la lenta respuesta al tratamiento de los pacientes con IC, ya que primero es preciso restablecer la calidad del músculo esquelético. Las variaciones en el grado de regurgitación mitral y la disritmia transitoria, comunes en la IC, exacerban también la falta de aire.

## **5.3. Síntomas y gravedad de la insuficiencia cardiaca**

Hay poca relación entre los síntomas y la gravedad de la disfunción cardiaca. Los síntomas guardan una relación más fuerte con el pronóstico si persisten tras el tratamiento. En ese caso nos sirven para clasificar la gravedad de la IC y controlar los efectos del tratamiento. No obstante, no se tendrá en cuenta únicamente los síntomas para instaurar la dosis óptima de inhibidores neurohormonales, como inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), bloqueadores beta o antagonistas de la aldosterona, ya que el impacto de estos fármacos en la mortalidad no guarda una

relación importante con los síntomas. Los pacientes deben recibir la dosis máxima tolerada<sup>3</sup>.

La gravedad de la insuficiencia cardiaca se clasifica normalmente basándose en la clase funcional de la NYHA, si bien en el contexto del infarto de miocardio, se utilizan otras dos clasificaciones para la gravedad de la IC, las de Killip<sup>70</sup> y Forrester<sup>71</sup>.

## **5.4. Pruebas diagnósticas en la insuficiencia cardiaca**

En la práctica clínica habitual se emplean distintas pruebas diagnósticas para confirmar o descartar el diagnóstico de IC. En líneas generales estas pruebas son más sensibles en la detección de la IC con la fracción de eyección reducida, de tal manera que los hallazgos diagnósticos suelen ser menos concluyentes en los pacientes con IC-FEC. De todas ellas, la ecocardiografía es el método más empleado para la evaluación de la disfunción sistólica y diastólica. A continuación se describen las exploraciones que se consideran adecuadas en pacientes con IC<sup>3</sup>.

### **5.4.1. Electrocardiograma**

Se realizará un electrocardiograma (ECG) a todos los pacientes con sospecha de IC. Los cambios electrocardiográficos son frecuentes en los pacientes con sospecha de IC. Un ECG anormal tiene poco valor predictivo para determinar la presencia de IC. Si el ECG es completamente normal, especialmente los parámetros relativos a la función sistólica, la presencia de IC es poco probable (< 10%).

### **5.4.2. Radiografía de tórax**

La radiografía de tórax es una herramienta fundamental en el proceso diagnóstico de la insuficiencia cardiaca. Permite evaluar la presencia de



congestión pulmonar y puede revelar causas pulmonares o torácicas que expliquen la disnea. La radiografía de tórax es útil para detectar cardiomegalia, congestión pulmonar y acumulación de líquido pleural y puede evidenciar la presencia de enfermedad o infección pulmonar que podría causar o contribuir a la disnea. Aparte de la congestión, los hallazgos de la radiografía de tórax sólo tienen un valor predictivo de IC cuando haya signos y síntomas típicos de esta enfermedad. La cardiomegalia puede estar ausente tanto en la IC aguda como en su forma crónica.

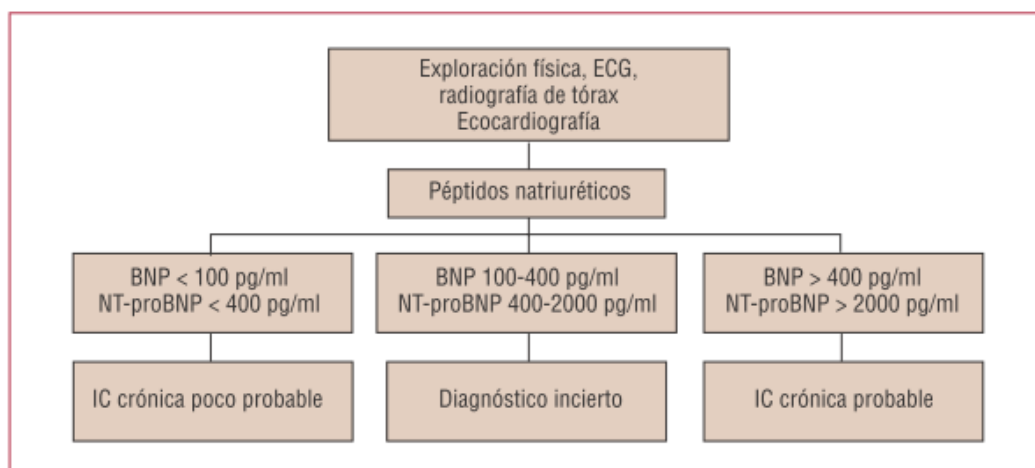
### **5.4.3. Pruebas de laboratorio**

Un examen sistemático completo del paciente con sospecha de IC incluye un hemograma completo (hemoglobina, leucocitos y plaquetas), electrolitos séricos, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada (TFG), glucosa, pruebas de la función hepática y análisis de orina. Dependiendo del cuadro clínico del paciente, se considerarán otras pruebas adicionales. Las alteraciones hemáticas o electrolíticas no son frecuentes en la IC leve o moderada que no ha sido tratada; sin embargo, son comunes la anemia leve, la hiponatremia, la hiperpotasemia y una función renal reducida, especialmente en pacientes tratados con diuréticos e inhibidores neurohormonales (IECA, ARA, antagonistas de la aldosterona). Es fundamental controlar adecuadamente al paciente durante las fases de instauración, ajuste y seguimiento del tratamiento de la IC.

**Péptidos natriuréticos.** Las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos son biomarcadores útiles en el diagnóstico de la IC y en el manejo de los pacientes con IC crónica establecida. La evidencia disponible respalda su uso en el diagnóstico y en la planificación de las distintas fases de tratamiento, a la hora de tomar decisiones respecto a ingresos y altas hospitalarias y en la identificación de

pacientes con riesgo de complicaciones clínicas. Sin embargo, la evidencia de su uso en el seguimiento y la regulación del tratamiento farmacológico está menos establecida. Una concentración plasmática normal en un paciente sin tratar tiene un alto poder predictivo de exclusión de la enfermedad; por lo tanto, en estos casos la IC es una causa poco probable de los síntomas. Esto tiene un papel importante en la práctica clínica, especialmente en la atención primaria. Una concentración elevada de péptidos natriuréticos pese a tratamiento óptimo indica un mal pronóstico.

La determinación del BNP y el pro-BNP aminoterminal (NT-proBNP) se introdujo como herramienta de diagnóstico y manejo de la IC<sup>72, 73</sup> (figura 1). El aumento de estrés en la pared miocárdica eleva las cifras de estos biomarcadores. Normalmente se observan títulos más bajos en los pacientes con la función sistólica ventricular izquierda conservada. No se ha establecido un valor de corte definitivo para ninguno de los dos péptidos, cuyas concentraciones suelen determinarse en el servicio de urgencias durante el diagnóstico de la IC. Debido a su vida media relativamente larga, los cambios abruptos en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo no aparecen reflejados de forma inmediata como cambios rápidos en las concentraciones de péptidos. Aparte de la IC, otras entidades asociadas a una elevación de los valores de péptidos natriuréticos son: hipertrofia ventricular izquierda, taquicardia, sobrecarga del ventrículo derecho, isquemia miocárdica, hipoxemia, disfunción renal, edad avanzada, cirrosis hepática, sepsis e infección. La obesidad y su tratamiento pueden reducir los valores de péptidos natriuréticos. La determinación de péptidos natriuréticos puede ser útil en la valoración del pronóstico antes del alta hospitalaria y en el seguimiento de los efectos del tratamiento de la IC<sup>73, 74</sup>.



**Figura 1.** Gráfico para el diagnóstico de la IC con péptidos natriuréticos en pacientes sin tratar con síntomas de IC. Tomado de Dickstein<sup>3</sup>.

**Troponinas.** Ante la sospecha de IC y cuando el cuadro clínico indique un síndrome coronario agudo, se determinarán las troponinas I o T. El aumento de troponinas cardíacas es un indicador de necrosis de miocitos, en cuyo caso, y si está indicado, debe considerarse la posibilidad de revascularización, para lo cual se realizarán las pruebas diagnósticas necesarias. La miocarditis aguda produce también un aumento de las troponinas. También puede observarse un ligero aumento de las troponinas cardíacas en los pacientes con IC grave o durante episodios de IC descompensada, en pacientes sin signos de isquemia miocárdica secundaria a síndrome coronario agudo y en cuadros de sepsis. La elevación de las troponinas es un importante factor pronóstico en la IC, especialmente en presencia de elevados valores de péptidos natriuréticos<sup>6</sup>.

**Marcadores neurohormonales.** La IC se acompaña de un incremento de otros marcadores neurohormonales (noradrenalina, renina, aldosterona, endotelina, arginina-vasopresina). Aunque estos marcadores son útiles en investigación, la evaluación de la activación neuroendocrina no es necesaria en el diagnóstico o la valoración pronóstica de pacientes individuales.

#### **5.4.4. Ecocardiografía**

El término ecocardiografía se utiliza para referirse a todas las técnicas de imagen cardíaca por ultrasonidos e incluye el Doppler pulsado y de onda continua, el Doppler color y el Doppler tisular como técnicas más frecuentemente empleadas.

La confirmación del diagnóstico de IC o disfunción cardíaca mediante ecocardiografía es imprescindible y debe realizarse con prontitud ante la sospecha de IC. Además de su amplia disponibilidad, la ecocardiografía es una técnica no invasiva y segura que proporciona abundante información sobre la anatomía cardíaca (volúmenes, geometría, masa), la movilidad de las paredes y la función valvular. Esta prueba proporciona información fundamental sobre la etiología de la IC. En general, el proceso diagnóstico para determinar la IC debe incluir la realización de una ecocardiografía.

Cuando se pretende valorar la función ventricular, la determinación de la FEVI (valor normal, > 45-50%) es la prueba más práctica porque permite diferenciar a los pacientes con disfunción sistólica de los que tienen la función sistólica conservada. Sin embargo, el punto de corte es relativamente arbitrario. La FEVI no equivale exactamente a los índices de contractilidad, ya que depende en gran medida de los volúmenes, la precarga, la poscarga, la frecuencia cardíaca y la función valvular. La dilatación cardíaca y el aumento de volúmenes pueden mantener el volumen de eyección.

**Valoración de la función diastólica ventricular izquierda.** La valoración de la función diastólica mediante la evaluación de los patrones de llenado ventricular permite detectar anomalías en la función diastólica o de llenado en pacientes con IC, que pueden ser la alteración predominante de la función cardíaca y, por lo tanto,

confirmar el tercer componente necesario para el diagnóstico de IC. Esto se refiere especialmente a los pacientes sintomáticos con la FEVI conservada<sup>75</sup>.

En la práctica clínica convencional se han descrito tres tipos de patrones anormales de llenado en pacientes en ritmo sinusal:

1. En las fases iniciales de la disfunción diastólica se observa frecuentemente un patrón de relajación miocárdica «reducida», con una disminución de la máxima velocidad transmitral de la onda E, un aumento compensatorio en la velocidad auricular inducida (A) y, por lo tanto, una disminución del cociente E/A; es frecuente en la hipertensión y en individuos de edad avanzada y generalmente se asocia con presiones normales o bajas de llenado ventricular izquierdo.
2. En pacientes con la presión auricular izquierda elevada (resistencia ventricular izquierda reducida, sobrecarga de volúmenes, insuficiencia mitral), puede aparecer un patrón de «llenado restrictivo» con elevación de la velocidad máxima E, un intervalo de deceleración E acortado y un acusado incremento del cociente E/A.
3. En los pacientes con un patrón intermedio entre relajación reducida y llenado restrictivo, el cociente E/A y el intervalo de deceleración pueden ser normales; es el llamado «patrón de llenado seudonormalizado». Este patrón puede distinguirse del patrón normal de llenado mediante el análisis de otras variables observadas mediante Doppler convencional, como el flujo venoso pulmonar, o mediante Doppler tisular del movimiento del plano mitral.

La ecocardiografía con Doppler permite calcular la presión sistólica arterial pulmonar, que se deriva del cálculo de la presión sistólica ventricular derecha estimada a partir de la máxima velocidad del flujo regurgitante de la tricúspide, presente en la mayoría de los sujetos. Permite también valorar el volumen de eyección y el gasto cardiaco mediante el cálculo de la integral velocidad-tiempo del flujo aórtico.

Juega por tanto la ecocardiografía un papel trascendental en la valoración de la IC-FEC, así como en la confirmación diagnóstica de dicha entidad. Dicho diagnóstico debe cumplir tres condiciones: presencia de signos y/o síntomas de IC crónica, presencia de una función sistólica ventricular izquierda normal o ligeramente alterada (FEVI  $\geq$  45-50%) y evidencia de disfunción diastólica (relajación anormal del ventrículo izquierdo o rigidez diastólica).

**Ecocardiografía transesofágica.** La ecocardiografía transesofágica está recomendada en pacientes con una ventana inadecuada para la realización de ecografía transtorácica (obesos, pacientes con ventilación mecánica), pacientes con valvulopatías complicadas (especialmente en válvula aórtica, mitral o mecánica), ante la sospecha de endocarditis, en enfermedades cardíacas congénitas o cuando se pretende descartar un trombo en el apéndice auricular izquierdo en pacientes con FA.

**Ecocardiografía de estrés.** La ecocardiografía de estrés (con dobutamina o ecografía de esfuerzo) permite detectar la disfunción ventricular secundaria a isquemia y valorar la viabilidad miocárdica en presencia de hipocinesia o acinesia significativas. También es útil en la identificación del aturdimiento miocárdico e hibernación y para relacionar los síntomas de IC con anomalías valvulares. En pacientes con IC, el ecocardiograma de estrés puede tener una sensibilidad y una especificidad menores debido a dilatación ventricular izquierda o bloqueo completo de rama.

#### **5.4.5. Pruebas no invasivas adicionales**

Se realizarán pruebas no invasivas adicionales, como resonancia magnética cardíaca (RMC), tomografía computarizada (TC) o gammagrafía cardíaca,

en pacientes en los que la ecocardiografía en reposo no proporcione suficiente información y en aquellos con sospecha de enfermedad coronaria.

**Resonancia Magnética Cardíaca.** La RMC es una técnica versátil, precisa y reproducible que permite la medición y la evaluación de los volúmenes ventriculares derecho e izquierdo, la función ventricular general, la movilidad regional de la pared, el grosor miocárdico, el engrosamiento, la masa miocárdica y los tumores, las válvulas cardíacas, los defectos congénitos y la enfermedad pericárdica<sup>76</sup>. Actualmente se la considera la técnica de elección por su gran precisión y reproducibilidad a la hora de evaluar volúmenes, masa y movilidad de la pared. El uso de medios de contraste paramagnéticos, como el gadolinio, proporciona evidencia sobre inflamación, infiltración y cicatrices en pacientes con infarto, miocarditis, pericarditis, miocardiopatías y enfermedades infiltrativas y de depósito. Las limitaciones de esta técnica incluyen el coste, la disponibilidad, los pacientes con disritmia o dispositivos implantados y la intolerancia del paciente.

**Tomografía computarizada.** En pacientes con IC, el estudio no invasivo de la anatomía coronaria puede ser útil y aportar información que nos permita tomar decisiones respecto a la necesidad de angiografía coronaria. La realización de angiografía con TC debe considerarse en pacientes con probabilidad baja o intermedia de enfermedad coronaria en los que la prueba de esfuerzo o estrés no sea concluyente<sup>77</sup>. La aterosclerosis documentada mediante TC confirma la enfermedad coronaria, pero no implica necesariamente que haya isquemia.

**Ventriculografía isotópica.** La ventriculografía isotópica se considera un método bastante preciso para la determinación de la FEVI y se suele realizar en el contexto de una gammagrafía de perfusión miocárdica para obtener información adicional sobre la viabilidad miocárdica y evidencia de isquemia. Tiene poco valor

en la determinación de volúmenes o índices más sutiles relativos a la función sistólica o diastólica.

**Pruebas de función pulmonar.** La determinación de la función pulmonar tiene poco valor diagnóstico en la IC. Sin embargo, estas pruebas son útiles para demostrar o descartar causas respiratorias de la falta de aire y para valorar una potencial contribución pulmonar a la disnea. La espirometría habitual permite valorar el alcance de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. La presencia de congestión pulmonar puede afectar al resultado de las pruebas. La gasometría suele ser normal en pacientes con IC crónica bien compensada. Una reducción de la saturación arterial de oxígeno debe llevar a explorar por otros diagnósticos.

**Prueba de esfuerzo.** La prueba de esfuerzo proporciona una evaluación objetiva de la capacidad de ejercicio y de los síntomas durante el esfuerzo, como la disnea y la fatiga. La marcha durante 6 min (TM6M) es una prueba simple, reproducible y asequible que se utiliza para medir la capacidad funcional submáxima y para evaluar la respuesta a una posible intervención. Un pico normal de ejercicio en un paciente sin tratar excluye el diagnóstico de IC sintomática. Se puede utilizar tanto la ergometría cíclica como la cinta sin fin con un protocolo adaptado a la IC, en el que el incremento de la carga de trabajo se hace lentamente. Es aconsejable realizar un análisis del intercambio de gases durante el ejercicio, ya que proporciona una medida reproducible de la limitación al ejercicio, permite diferenciar causas cardíacas o respiratorias de la disnea y evaluar la eficiencia de la ventilación y aporta información pronóstica. El máximo consumo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ) y el umbral anaeróbico son indicadores útiles de la capacidad funcional del paciente; el  $VO_{2max}$  y el gradiente  $VE/VCO_2$  (respuesta ventilatoria al ejercicio) son una variable pronóstica importante. La tasa de máximo intercambio



respiratorio es un índice útil para determinar el grado de anaerobiosis alcanzada<sup>78</sup>,  
79 .

**Monitorización electrocardiográfica ambulatoria (Holter).** La monitorización electrocardiográfica ambulatoria es una herramienta útil para el estudio de pacientes con síntomas compatibles con arritmia (como palpitaciones o síncope) y para monitorizar el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA. Permite detectar y cuantificar la naturaleza, la frecuencia y la duración de las arritmias auriculares y ventriculares y episodios de isquemia silente que podrían causar o exacerbar los síntomas de IC. Los episodios de taquicardia ventricular (TV) sintomática no mantenida son frecuentes en la IC y conllevan mal pronóstico<sup>80</sup>.

#### **5.4.6. Cateterismo cardiaco**

El cateterismo cardiaco inicialmente no es necesario para el diagnóstico y el manejo habitual de los pacientes con IC. Los estudios invasivos están indicados cuando se pretende determinar la etiología de la enfermedad, para obtener información pronóstica y cuando se evalúe la necesidad de revascularización<sup>7</sup>.

**Angiografía coronaria.** La realización de angiografía coronaria debe considerarse en pacientes con IC e historia de angina de esfuerzo o sospecha de disfunción ventricular izquierda de origen isquémico, tras una parada cardiaca y en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria; puede ser necesaria urgentemente en algunos pacientes con IC grave (shock o edema pulmonar agudo) y en pacientes que no responden adecuadamente a tratamiento. La angiografía coronaria y la ventriculografía izquierda también están indicadas en pacientes con IC persistente de etiología desconocida y en pacientes con evidencia de regurgitación mitral grave o valvulopatía aórtica corregibles mediante cirugía.

**Cateterismo cardiaco derecho.** El cateterismo cardiaco derecho proporciona importante información hemodinámica, como presiones de llenado, resistencia vascular y gasto cardiaco. En la práctica clínica, el papel de esta prueba en el diagnóstico de la IC es limitado. La información que proporciona es básica para la clasificación de Forrester y es el método más preciso para evaluar los parámetros hemodinámicos en pacientes que no responden al tratamiento, antes del trasplante cardiaco o en ensayos clínicos para la evaluación de intervenciones.

El cateterismo arterial pulmonar se considerará para la monitorización de las variables hemodinámicas en pacientes hospitalizados con shock cardiogénico o no cardiogénico o para establecer el tratamiento en pacientes que no responden al tratamiento inicial. Sin embargo, no se ha demostrado que el uso del cateterismo arterial pulmonar mejore los resultados.

**Biopsia endomiocárdica.** Determinadas alteraciones miocárdicas pueden diagnosticarse mediante una biopsia endomiocárdica. En estos casos, las decisiones clínicas deben guiarse por los resultados de ensayos clínicos controlados y por la opinión de expertos. Un documento sobre las indicaciones de la biopsia endomiocárdica<sup>81</sup> publicado por las asociaciones AHA/ACC/ESC indica que debe considerarse la realización de esta prueba en pacientes con IC aguda o fulminante, de etiología desconocida y que presentan un rápido deterioro con arritmias ventriculares y/o bloqueo auriculoventricular (BAV) o en pacientes que no responden al tratamiento convencional de la IC. La indicación de biopsia endomiocárdica también se considerará en la IC crónica en la que se sospecha procesos infiltrativos como amiloidosis, sarcoidosis y hemocromatosis, así como en la miocarditis eosinofílica y en la miocardiopatía restrictiva de origen desconocido.

## **6.- PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

Hasta 1971 los trabajos epidemiológicos y de seguimiento en insuficiencia cardiaca eran escasos. En esta fecha el estudio Framingham con 16 años de seguimiento estudió 142 casos que en dicho tiempo habían desarrollado IC, y estableció su mal pronóstico, especialmente en hombres. Este estudio de larga duración (1954-1970) impactó al establecer una serie de conclusiones<sup>23</sup>:

- La primera fue la alta mortalidad de la insuficiencia cardiaca una vez que se hace patente clínicamente (a los 5 años han muerto el 62% de los hombres y el 42% de las mujeres), confirmada en ulteriores estudios.
- La muerte súbita es una forma común de muerte, ocurriéndole en 6 años al 25% de los hombres y el 13% de las mujeres, es decir, de 6 a 9 veces más que en la población de la misma edad, o sea que el riesgo es igual o mayor que para las coronariopatías.
- Que la hipertensión arterial es el proceso previo más frecuente, que le acontece al 75% de los pacientes con insuficiencia cardiaca y de ahí la importancia de tenerla en cuenta y tratarla. Le sigue la enfermedad coronaria con el 39%<sup>37</sup>.

Ello confirma que la IC es un estado final de las cardiopatías, que sobreviene cuando los mecanismos de adaptación han agotado su capacidad de reserva. Una vez aparecen signos patentes de IC, el proceso es altamente letal, a pesar del tratamiento médico, lo cual traslada la atención a las posibilidades preventivas.

Si bien estos datos son previos al empleo de fármacos y procedimientos de eficacia pronóstica contrastada, tales como betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, terapia de resincronización, etc. el pronóstico actual de los pacientes con insuficiencia cardiaca sigue siendo sombrío<sup>24</sup>.

## 6.1. Indicadores pronósticos

La insuficiencia cardiaca es un síndrome multisistémico y ningún criterio es adecuado para caracterizar su gravedad o probabilidad de muerte precoz. En la tabla 5 se presentan las variables citadas con más frecuencia como predictores independientes del resultado de la enfermedad.

**Tabla 5.** Entidades asociadas a un mal pronóstico en la insuficiencia cardiaca. Tomado de Dickstein<sup>3</sup>.

Demográfica	Clínica	Electrofisiológica	Funcional	Laboratorio	Imagen
Edad avanzada	Hipotensión	Ondas QRS ancho	Actividad reducida	Acusada elevación de BNP/NT-proBNP	FEVI baja
Etiología isquémica	CF III-IV (NYHA)	Hipertrofia VI	VO <sub>2</sub> max reducida	Hiponatremia	Volúmenes VI elevados
Muerte súbita resucitada	Hospitalización por IC	Arritmias ventriculares complejas	Poca distancia test 6 minutos marcha	Troponinas elevadas	Bajo índice cardiaco
Disfunción renal	Taquicardia	Poca variabilidad de la FC	Gradiente VE/VCO <sub>2</sub> elevado	Creatinina elevada	Presión de llenado VI elevada
Diabetes	Estertores pulmonares	Fibrilación auricular		Bilirrubina elevada	Patrón restrictivo de llenado mitral
Anemia	Bajo índice de masa corporal	Ondas T alternantes		Anemia	Hipertensión pulmonar
EPOC		QRS ancho		Ácido úrico elevado	Función ventricular derecha disminuida
Depresión					

### 6.1.1.- Indicadores clínicos generales

**Edad:** Los ancianos tienen peor pronóstico que los jóvenes. En el registro del estudio SOLVD<sup>82</sup> la mortalidad al año fue del 17% en pacientes de 21 a 55 años y más del doble (38%) en los mayores de 76 años. El estudio Framingham de 40 años<sup>83</sup> mostró un aumento de la mortalidad para ambos sexos al avanzar la edad, con un ratio por década de edad de 1,27 para hombres y 1,6 para mujeres. Resultados similares fueron hallados en otros estudios epidemiológicos como el de Escocia<sup>20</sup> o Rochester<sup>19</sup>.

**Sexo:** Ya se observó en el estudio Framingham de 16 años<sup>23</sup> que la mortalidad en hombres era superior a la de mujeres, y aunque existe algún estudio con hallazgos opuestos, la mayoría coinciden y el Framingham de 40 años<sup>83</sup> lo ratifica, indicando que la relación de mortalidad mujeres/hombres es 0,64 y que la mediana de supervivencia es casi el doble en las mujeres (3,2 años versus 1,7 años en hombres). Resultados similares se desprenden de un reciente metaanálisis donde el sexo femenino es un predictor independiente de buen pronóstico, fundamentalmente en los pacientes con IC de etiología no isquémica<sup>84</sup>.

**Cardiomegalia:** Es un criterio mayor de IC. Se suele expresar como índice cardiotorácico o relación entre el diámetro transversal máximo del corazón y el del tórax, y normalmente no sobrepasa el valor de 0,5.

En el estudio V-HeFT en que se incluyó a muchos pacientes en clase II de la NYHA, el índice cardiotorácico fue un predictor de supervivencia en el análisis univariable ( $p < 0,00001$ ) y también en el multivariable ( $p < 0,005$ ), y fue independiente de la medida de la función sistólica por isótopos<sup>85</sup>.

Hammermeister y cols<sup>86</sup>, muestran que el índice cardiotorácico y la volumetría cardíaca calculada de la placa de tórax, son indicadores muy sensibles pero no específicos de función ventricular anormal.

Frishman y cols<sup>87</sup>, en una cohorte de pacientes mayores de 79 años, seguidos durante una década, considerando cardiomegalia un índice cardiorácico igual o mayor a 0,5, encontraron que 110 sujetos (23%) la tenían, los cuales presentaron una mortalidad del 51% a los 10 años, frente al 33% de los que no la tenían.

**Otros:** Se ha observado el valor pronóstico negativo de las cifras bajas de presión arterial sistólica<sup>88</sup>, presión arterial media<sup>89</sup>, y de los valores elevados de urea y creatinina en plasma<sup>90</sup>. El aumento de la FC basal es indicador de mal pronóstico, así como la presencia de galope protodiastólico a la auscultación<sup>89</sup>. La congestión pulmonar radiológica ha sido señalada por Madsen y cols<sup>90</sup>. como factor de mal pronóstico y son clásicos en las escalas de gravedad y pronóstico del infarto agudo de miocardio los signos clínicos de congestión pulmonar.

### **6.1.2.- Clasificación de la NYHA**

La clasificación en grados de los síntomas clínicos, en este caso la disnea, de la New York Heart Association (NYHA) es un intento de medida que hace el clínico, tratando de ubicar en dicha escala la sensación subjetiva que tiene el paciente de la tolerancia al esfuerzo que supone su actividad física ordinaria. Aunque no sea exacta, y por ello controvertida, se ha difundido tanto que se ha convertido en el estratificador más habitual del grado de IC y un índice pronóstico de la mortalidad de la misma.

Se ha observado que a medida que dominan las clases III y IV se incrementa la mortalidad, correlación actualmente bien comprobada, que es además independiente de los parámetros hemodinámicos<sup>89</sup>. En el ensayo clínico SOLVD<sup>82</sup> la mortalidad (en 41,4 meses) según la clase de la NYHA fue: 64% para la clase IV, 51% para la clase III, 35% para la clase II y 30% para la clase I. Estudios más recientes han confirmado estas

aseveraciones, siendo uno de los parámetros más sensibles y específicos para la predicción de eventos adversos en el seguimiento.

A pesar de las buenas correlaciones pronósticas halladas para las clases de la NYHA, su principal problema radica, como ya se ha comentado, en la subjetividad de dicha clasificación.

### **6.1.3.- Prueba de esfuerzo**

En la prueba de esfuerzo se trata de medir lo más objetiva y numéricamente posible la capacidad de realizar un trabajo determinado y específico<sup>91</sup>.

Las más estudiadas como índices pronósticos de la insuficiencia cardiaca son los siguientes:

- a) Prueba de esfuerzo máximo en las que se trata de hallar el máximo consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub> max) de que es capaz el organismo, y puesto que es difícil de alcanzar y de saber si es realmente máximo, en la práctica se mide como pico de consumo de O<sub>2</sub> (peak VO<sub>2</sub>), que es el realmente observado.
- b) Pruebas submáximas: La más utilizada es la determinación del “umbral anaeróbico”, bien controlado minutadamente el nivel de ácido láctico en sangre o, preferiblemente, de manera incruenta, deduciéndolo de las medidas espirográficas y sus gases mediante los siguientes parámetros: pendiente de ventilación, cociente respiratorio y equivalentes de oxígeno y anhídrido carbónico principalmente. Dado que no siempre está disponible, podemos utilizar otros parámetros bien documentados como el tiempo de duración del ejercicio para una carga fija, o la distancia recorrida andando en un tiempo fijo utilizando el test de la marcha de 6 minutos.

La mayoría de los estudios han aportado una relación inversa entre la duración total del esfuerzo y la mortalidad.

Peak-VO<sub>2</sub>: El consumo máximo aparente determinado por su límite superior en un esfuerzo progresivo, proporciona una información pronóstica importante e independiente. La primera aportación sobre su valor la hicieron Szlachcic y cols.<sup>92</sup> en 27 casos, comprobando que el peak VO<sub>2</sub> de 10 ml/kg/min separaba dos grupos diferentes: los que no lo alcanzaban, cuya mortalidad en 1 año era del 77% y aquéllos que lo rebasaban, cuya mortalidad era del 21% en un año. Esta cifra como límite ha quedado fijada como clásica, especialmente para determinar la necesidad de trasplante cardiaco. En este trabajo, la VO<sub>2</sub> max de 15 ml/Kg/min correspondía al grupo de pacientes en clase III de la NYHA, con una mortalidad del 20% en 1 año y la de 10 ml/Kg/min a la clase IV con una mortalidad del 60% en 1 año.

Varios estudios amplios han confirmado la importancia pronóstica del peak-VO<sub>2</sub> en la IC<sup>93</sup>, así como la asociación de su valor inferior a 10-12 ml/Kg/min con una mortalidad del 80% en un año.

En el estudio V-HeFT-I sobre 642 pacientes, tanto el tiempo de ejercicio como el peak-VO<sub>2</sub> fueron predictores univariados de supervivencia. Pero al efectuar el análisis multivariable, el peak-VO<sub>2</sub> resultó estadísticamente más potente y su valor de 14,6 ml/kg/min separaba dos grupos de mortalidad: el que lo superaba, con un 12% de mortalidad al año, y aquél que no lo alcanzaba, cuya mortalidad era de 22% al año<sup>93</sup>.

Actualmente la prueba de esfuerzo se considera como la guía incruenta más útil en la indicación de trasplante cardiaco, con la cifra límite de 10-12 ml/Kg/min, desde que Mancini y cols<sup>94</sup>, han mostrado convincentemente que los resultados que se consiguen con tratamiento médico en pacientes cuyo peak-VO<sub>2</sub> es mayor de 15 ml/Kg/min son similares a los alcanzados mediante trasplante; pero cuando este valor



cae por debajo de 12, el trasplante se muestra ventajoso en el periodo de los 12 meses siguientes. Estudios posteriores han confirmado la cifra de 10 ml/Kg/min como el corte para identificar a pacientes de alto riesgo<sup>95, 96</sup>.

“Walk test” de 6 minutos. Los resultados del estudio SOLVD indican que cuando se clasifica a los pacientes en cuartiles según la distancia recorrida en esta prueba, los del cuartil inferior tenían una mortalidad mucho más alta que los del cuartil superior. Bittner y cols<sup>97</sup>, encuentran que en pacientes con IC o con fracción de eyección menor de 0,45, cuando la distancia recorrida en la prueba era menor de 305 metros, la mortalidad era del 11,3% en un año, mientras que si era mayor de 443 metros tal mortalidad descendía a 3,8% en un año.

Tiempo máximo de esfuerzo. Se ha demostrado que se correlaciona con el pronóstico en varios días. Así, Cleland y Dargie<sup>98</sup> encuentran en 152 pacientes en clase II una correlación muy significativa con la mortalidad ( $p < 0,0001$ ). Lo mismo sucede con el grupo de Gradman y cols<sup>89</sup>. que en 285 pacientes, 81 de ellos en clase II de la NYHA, encuentran una asociación significativa con la mortalidad total ( $p=0,05$ ).

El estudio Captoprilo-Digoxina<sup>99</sup> confirma en unos 300 pacientes con IC leve-moderada la correlación estadísticamente significativa entre duración total del esfuerzo y la supervivencia.

Se puede concluir que tanto la clase funcional de la NYHA como los parámetros de las pruebas de esfuerzo ofrecen información pronóstica potente e independiente en relación con la mortalidad.

#### **6.1.4.- Índices hemodinámicos**

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Ha sido la variable más estudiada y considerada tradicionalmente como la variable pronóstica más importante.

En este sentido Curtis et al<sup>100</sup>, establecen una relación directamente proporcional entre la disminución de la FEVI y mortalidad cuando aquélla adquiere valores inferiores al 45%. Así en un periodo de seguimiento medio de 37 meses, la mortalidad fue del 51.7% con FEVI < 15%; 41.7% cuando FEVI 16-25%; 31,4% cuando la FEVI 26-35%; 25.6% con FEVI del 36% al 45%;  $p < 0.0001$ . Sin embargo con FEVI  $\geq 45\%$  no se detectaron diferencias de mortalidad entre los diferentes valores que pueda tomar (FEVI 46% al 55%: 23.3% ; FEVI > 55%: 23.5%  $p= 0.25$ ).

En el estudio V-HeFT-II<sup>93</sup>, sobre 1446 pacientes, se estimó que la mortalidad anual en el subgrupo con FEVI mayor del 35% fue del 10%, frente al 20-30% del subgrupo con FEVI menor del 20%. Estos resultados son coincidentes con los del primer estudio (V-HeFT-I), en que ya se observó que dicha FEVI era el parámetro de supervivencia de mayor significación estadística tanto en el análisis univariable como en el multivariable.

Es interesante subrayar que los primeros grandes ensayos clínicos sobre tratamiento de la IC en que se ha mejorado la supervivencia, sea con hidralazina-dinitrato de isosorbide (V-HeFT-I)<sup>85</sup> sea con enalapril (Consensus)<sup>101</sup>, han demostrado que, a la vez, se producía un pequeño pero constante incremento de la FEVI en reposo, aunque éste no pudiera explicar por sí mismo la totalidad de la mayor supervivencia.

En el ensayo SOLVD<sup>82</sup> se encontraron las siguientes correlaciones: FEVI de 6 a 22%: 50% de mortalidad (41,4 meses), FEVI de 23 a 29%: 39% de mortalidad, FEVI de 30 a 35%: 28% de mortalidad.

Sin embargo, en los últimos años se ha despertado un interés creciente por la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada, ya que su prevalencia en la población general es bastante elevada y parece ser que su pronóstico es más ominoso de lo que en principio se suponía. Diversos estudios, han valorado la influencia pronóstica

de esta entidad en relación con los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular. Así Vasan et al<sup>102</sup>, en un estudio publicado en 1999 concluyen que la función sistólica conservada se encuentra a menudo en la población general con insuficiencia cardíaca, siendo más común en mujeres que en varones y que, aunque la mortalidad es más baja que en pacientes con disfunción ventricular, ésta es bastante elevada en comparación con los controles libres de insuficiencia cardíaca. En este sentido, los resultados de un reciente subanálisis del estudio OBELICA, en pacientes mayores de 70 años tolerantes al tratamiento betabloqueante, muestra como el pronóstico de los pacientes con IC y función sistólica conservada es mejor que el de los pacientes con FEVI deprimida<sup>103</sup>. Probablemente, y tal y como comentan los autores de este estudio, esto es debido a que las características demográficas, así como otros factores extracardiacos de los pacientes con FEVI preservada, incrementan el riesgo. Es decir, habitualmente los pacientes con IC-FEC son mayores con más comorbilidades y reciben menos tratamientos, y por tanto, se agrava su pronóstico por dichas características y no por la propia enfermedad cardíaca. En este estudio en el que se intenta evitar este sesgo de selección, mediante el análisis de una población más homogénea (mayores de 70 años, con comorbilidades y tratamientos similares), los resultados de morbimortalidad son mejores en los pacientes con IC-FEC que en los que presentan FEVI deprimida. El escaso seguimiento, la exclusión de pacientes del Servicio de Medicina Interna y el elevado uso de betabloqueo en el subgrupo de FSC (algo inusual en los registros) son las limitaciones principales del estudio.

En cualquier caso e independientemente de si es mayor o menor que en pacientes con disfunción ventricular, la IC-FEC representa una entidad de gran prevalencia y elevada morbimortalidad.

**Volúmenes ventriculares izquierdos:** Ya en 1979, el Seattle Heart Watch Registry, estudiando la ventriculografía izquierda demostró que el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) era un poderoso predictor de supervivencia<sup>86</sup>: un pequeño incremento sobre el índice del VTDVI (90ml/m<sup>2</sup>) o bien la estratificación en dos subgrupos (VTDVI mayor o menor de 111 ml/m<sup>2</sup>) multiplicó por 6 la mortalidad.

En este sentido, White y cols<sup>104</sup> estudiando a 605 varones menores de 60 años que habían padecido al menos un infarto de miocardio, encontraron que la dilatación del VI y, aún más, el aumento de su volumen telesistólico (VTSVI) tras el infarto, son importantes parámetros que añaden información pronóstica a la FEVI.

Posteriormente, Parameshwar y cols<sup>105</sup>, estudiando a 127 pacientes con IC, seguidos durante un promedio de 15 meses y que tenían una disfunción grave de VI, encontraron en el análisis univariante diferencias pronósticas significativas para el VTDVI evaluado por ecocardiografía.

**Parámetros ecocardiográficos:** A partir de los datos del estudio Framingham se intentó determinar el significado pronóstico de la dilatación y disfunción sistólica asintomática de VI mediante ecocardiografía en modo M en 1493 varones libres de síntomas y seguidos durante un promedio de más de 4 años, entre los cuales, 170 (11,4%) tenían un diámetro interno telediastólico de VI anormalmente alto (igual o mayor de 56mm) y 76 (5,1%) tenían una fracción de acortamiento anormalmente baja (igual o menor del 30%). Durante el seguimiento, 68 de ellos presentaron 92 eventos cardiovasculares, y tras los adecuados ajustes estadísticos, se halló que la disminución de la fracción de acortamiento era un predictor de riesgo independiente (riesgo relativo: 1,42) y, más aún, ella misma, junto al aumento del diámetro telediastólico del VI (riesgo relativo 3,77) o la combinación de disminución de la fracción de acortamiento con la

hipertrofia de VI (riesgo relativo: 5,93). Concluyen los autores que la dilatación subclínica y la disfunción subclínica se asocia a un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares<sup>106</sup>.

Lee y cols<sup>107</sup>, midieron en 382 pacientes con IC en clase funcional III y IV (FEVI= 20±8%) enviados para trasplante, el índice= DTDVI/superficie corporal en m<sup>2</sup>, encontrando que en 183 era superior y en 199 igual o inferior a 4cm/m<sup>2</sup>, demostrando que este índice era un predictor significativo de mortalidad total y de muerte súbita, independientemente de la etiología de la IC, de la FEVI y de otros parámetros de gravedad en los enfermos.

También se ha usado la determinación indirecta de la presión sistólica de la arteria pulmonar a través del flujo de regurgitación tricuspídea, midiendo la velocidad máxima del mismo por doppler-continuo, como factor predictor de morbimortalidad en el paciente con IC<sup>108, 109</sup>.

**Otros parámetros hemodinámicos:** Otros muchos parámetros han sido estudiados, entre los que destacaremos:

- La elevación de la presión telediastólica de VI
- La elevación de la presión en aurícula derecha
- La elevación de la presión capilar pulmonar (PCP), sobre la que ya en los años 80, Franciosa y cols<sup>110</sup>, en una amplia serie encontraron un incremento de mortalidad en pacientes cuya PCP era mayor de 27 mmHg y el índice cardiaco menor de 2,25 l/min/m<sup>2</sup>.
- Aumento de las resistencias vasculares pulmonares
- Gasto cardiaco bajo
- Alto índice de trabajo latido (WVLVI)

### **6.1.5.- Índices neurohormonales**

El síndrome de IC resulta no sólo de la presencia de una sobrecarga de volumen cardiaca o de una lesión cardiaca sino que en su génesis se entrecruzan aspectos genéticos, neurohormonales, inflamatorios y bioquímicos que actúan sobre los miocitos cardiacos, el intersticio o ambos. Un creciente número de enzimas, hormonas, sustancias biológicas y otros marcadores de estrés cardiaco, disfunción o daño miocárdico – conocidos en su conjunto como biomarcadores- están desempeñando cada vez más un papel más relevante en el abordaje del paciente con IC<sup>111</sup>.

Morrow y Lemos<sup>112</sup> han establecido 3 criterios que debe tener un biomarcador para poder ser definido como tal. En primer lugar, debe de existir un método de medida fiable y reproducible a un precio razonable y relativamente rápido; en segundo lugar, el biomarcador debe aportar información extra que no puede derivarse de un abordaje clínico inicial al paciente; y finalmente de su determinación deben de poder derivarse decisiones médicas.

A continuación expondremos por su relevancia en IC, los péptidos natriuréticos. En la tabla 6 se recogen los principales biomarcadores descritos agrupados por su mecanismo etiopatogénico.

**Tabla 6.** Principales biomarcadores en IC. Adaptado de Braunwald, E<sup>111</sup>

---

<b>Marcadores inflamatorios</b>	<b>Marcadores de remodelado de la matriz extracelular</b>
Proteína C-reactiva	Metaloproteinasas
TNF- $\alpha$	Factor tisular inhibidor de metaloproteinasas
Fas (APO-1)	Propéptidos del colágeno
Interleucinas 1, 6, y 18	Propéptido procolágeno tipo I
<b>Marcadores de estrés oxidativo</b>	Procolágeno plasmático tipo III
LDL oxidadas	<b>Marcadores neurohormonales</b>
Mieloperoxidasa	Noradrenalina
Biopirrininas urinarias	Renina
Isoprostanos urinarios y plasmáticos	Angiotensina II
Malondialdehído plasmático	Aldosterona
<b>Marcadores de daño miocítico</b>	Arginina vasopresina
Troponina T e I	Endotelina
Cadena ligera de la miosina-cinasa I	<b>Marcadores de estrés miocítico</b>
Proteína del ácido grado tipo cardíaco	Péptido natriurético cerebral
Creatin-Kinasa fracción MB	Porción N-terminal pro- peptide natriurético cerebral
<b>Nuevos biomarcadores</b>	Fragmento de la región media de la proadrenomedulina
Cromogranina	ST2
Galectina 3	
Osteoprotegerina	
Adiponectina	
Ca 125	

---

**Péptidos natriuréticos.** El péptido natriurético cerebral es un péptido liberado a la circulación sanguínea en forma de prohormona ante situaciones de estrés hemodinámico- dilatación ventricular, hipertrofia ventricular, o aumento de la tensión parietal. Una vez en el torrente sanguíneo es lisado por una endoproteasa en dos polipéptidos, el inactivo NT-pro-BNP y el BNP que es la porción biológicamente activa determinando vasodilatación, diuresis y reduciendo la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema adrenérgico. Liberados en proporción 1:1 los niveles plasmáticos de NT-pro-BNP son mayores en relación fundamentalmente al

aclaramiento más lento de éste (semivida plasmática de 120 mins frente al 20 mins del BNP)<sup>113</sup>.

El BNP en el *Breathing Not Properly study*<sup>72</sup> y el NT-pro BNP en el *Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*<sup>114</sup> se mostraron más eficaces a la hora de diagnosticar o excluir una descompensación por IC que el juicio clínico aislado, particularmente cuando éste no es concluyente. Cuando se utilizan ambos junto a un análisis clínico adecuado aportan un valor incremental para el diagnóstico de IC, estando recogidos en las guías de práctica clínica habituales, sobre todo cuando existe un diagnóstico incierto.

Las concentraciones elevadas de BNP o NT-proBNP están asociadas de manera intensa con la presencia de IC; de cualquier forma, no hay un valor de corte del 100% para el diagnóstico de la IC. Además ambos pueden elevarse en otras situaciones, como en pacientes con hipertensión pulmonar<sup>115</sup>, valvulopatías<sup>116</sup> o arritmias como fibrilación auricular<sup>117</sup>. Además sus niveles se elevan con la edad, o con la presencia de disfunción renal. Por otro lado los niveles de ambos marcadores se encuentran elevados en IC-FEC o deprimida aunque con valores más elevados en estos últimos<sup>118</sup>.

Entre los diferentes estadios de IC, los niveles elevados de BNP o NT-proBNP tienen un valor pronóstico predictor de mortalidad y eventos cardiovasculares al menos tan importante como otros factores pronósticos clásicos, existiendo una relación lineal directamente proporcional entre concentraciones plasmáticas y pronóstico<sup>119</sup>.

En pacientes con IC descompensada no sólo la determinación inicial de BNP o NT-pro BNP tiene valor pronóstico sino que su determinación tras su tratamiento aporta información pronóstica adicional. En este sentido, estudios observacionales han descrito el mejor pronóstico de aquéllos pacientes en los que el tratamiento consigue una



reducción de los niveles de BNP en un 30% o más, respecto a aquéllos pacientes en los que esto no ocurre<sup>120</sup>.

Un aspecto controvertido en este sentido representa la utilidad de estos péptidos a la hora de guiar el tratamiento del paciente con IC estable. Aunque existen resultados que parecen indicar como este seguimiento puede mejorar resultados, se necesitan de más trabajos en este sentido para definir esta postura<sup>121, 122</sup>.

## **6.2.- Arritmias y pronóstico**

Las arritmias son una complicación frecuente en la IC que influye negativamente sobre la hemodinámica. A partir del uso de la monitorización electrocardiográfica de 24h (Holter), se ha observado que las arritmias asintomáticas son frecuentes, incluso en sujetos normales, pero más en los cardiópatas y, especialmente, en la IC.

No está claro si estas arritmias son simples indicadores de la gravedad, paralelos o muy convergentes con la disfunción ventricular izquierda, o si son el disparador de arritmias fatales y causa directa de mortalidad ya que guardan un cierto paralelismo con la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, el VO<sub>2</sub> bajo, la clase de la NYHA y otros parámetros de fallo de bomba<sup>123</sup>.

Se han mostrado como indicadores pronósticos principales de mortalidad<sup>80</sup>:

- Extrasístoles ventricular según la clasificación de Lown
- Taquiarritmias ventriculares, especialmente taquicardias ventriculares sostenidas
- La fibrilación y el flutter auricular y los defectos de la conducción ventricular izquierda

La mayoría de los pacientes con IC exhiben frecuentes extrasístoles ventriculares monomorfas o polimorfas, dobletes o incluso una frecuencia del 23 al 60% de taquicardia ventricular no sostenida.

Ha sido importante el estudio de Cleland y cols<sup>98</sup>, quienes demostraron en 152 pacientes con IC, en clase II a IV de la NYHA, que la frecuencia de extrasístoles ventriculares era un importante predictor de supervivencia, de modo que quienes superaban las 100 extrasístoles por hora sufrían una mortalidad del 72% en un año, frente a aquéllos cuya frecuencia era inferior a los 100 por hora, en quienes la mortalidad descendía al 28% en un año. En cambio, la taquicardia ventricular fue un predictor pronóstico de menor potencia.

Por el contrario, en el estudio PROMISE<sup>124</sup> encuentran que la presencia y duración de la taquicardia ventricular es un predictor importante de mortalidad, pero no lo es la frecuencia de extrasístoles ventriculares.

Igualmente, el estudio Captopril-Digoxina<sup>99</sup> muestra que si bien en el análisis univariable, tanto la frecuencia de extrasístoles ventriculares, de dobletes o de taquicardia ventricular eran predictores de la mortalidad total y la frecuencia de dobletes y de taquicardia ventricular se correlacionaba con la muerte súbita, en cambio en el análisis multivariable sólo la frecuencia de la taquicardia ventricular permaneció como predictor independiente de la mortalidad total y como único y más potente predictor de muerte súbita cardiaca. La simple ocurrencia o no de taquicardia ventricular ya no fue predictor independiente de mortalidad.

Por otro lado, la historia previa de síncope en el paciente con IC (potencial expresión de arritmias graves sintomáticas) ha sido correlacionada con alta incidencia de muerte súbita<sup>125</sup>.

La cuantificación de las arritmias puede colaborar en la predicción pronóstica de la mortalidad total, pero no está clara su total independencia del grado de deterioro funcional global o de los ventrículos en la IC, ya que si bien algunos estudios han mostrado que estos índices de las arritmias son estadísticamente independientes de los

que proporcionan la FEVI y otros parámetros del grado de IC, no es totalmente seguro que estos contengan toda la información referente al grado de deterioro en el síndrome de la IC.

### **6.3.- Estudios electrofisiológicos y pronóstico**

Para mejorar la predicción de las arritmias siempre con miras a su valor pronóstico sobre la mortalidad, especialmente la muerte súbita, se han desarrollado otros métodos de estratificación del riesgo, que se exponen a continuación<sup>126</sup>.

La estimulación ventricular programada que pretende conocer la posibilidad de desencadenamiento de diversas arritmias y especialmente de la taquicardia ventricular y la probabilidad de que se produzca espontáneamente, pudiendo generar o contribuir a la sintomatología del paciente y a su pronóstico, parece no tener valor en la determinación de índices pronósticos directos o indirectos para predecir la morbilidad y sobre todo la muerte súbita.

El conocimiento creciente del papel clave que los mecanismos neurovegetativos tienen en la arritmogénesis, ha concentrado la atención en el valor pronóstico de las pruebas de función autonómica, especialmente las pruebas de sensibilidad barorrefleja y el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca: Es un importante índice de la actividad autonómica. Se usan varios métodos para su análisis en el dominio del tiempo y en el de la frecuencia cardiaca. Se inició su investigación en relación con el pronóstico posinfarto, en que se observó una disminución de las altas frecuencias (influencia parasimpática) y aumento de las bajas frecuencias (predominio simpático sobre el vago) o disminución de ambas pero menos de las altas frecuencias, estando dicha variabilidad más disminuida en los IAM anteriores que los inferiores, en la fase

aguda precoz. La reducción de la variabilidad RR post-IAM es predictiva de eventos arrítmicos y de muerte súbita y todas las causas de mortalidad cardiaca<sup>127</sup>.

También los pacientes con IC presentan alteraciones significativas en la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Todas las medidas en el dominio de las frecuencias están disminuidas, y su espectro se desplaza igualmente hacia los componentes de baja frecuencia, lo cual es compatible con el incremento del control simpático y disminución significativa de la modulación vagal en la IC. Esto coincide con el efecto “sympathetic drive” que puede generar arritmias. La baja actividad parasimpática se ha asociado con un aumento en el riesgo de muerte súbita, independientemente de otros factores de riesgo<sup>128</sup>.

## **7. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

Los principales objetivos del tratamiento de la IC son los siguientes:

- Suprimir los síntomas y mejorar la capacidad funcional y calidad de vida
- Prevenir la progresión del daño miocárdico
- Prevenir las complicaciones, reagudizaciones y reingresos
- Reducir la mortalidad

### **7.1.- Estrategia terapéutica**

El plan de tratamiento de la IC incluye cuatro aspectos fundamentales<sup>7</sup>:

a) Tratamiento etiológico: Constituye el criterio ideal de tratamiento. Para ello es necesaria una evaluación cuidadosa de la etiología de la IC y clasificación correcta de la misma, imprescindible para orientar el tratamiento en función de las causas, el mecanismo y gravedad. La corrección de las anomalías estructurales, el tratamiento de

enfermedades como las endocarditis, la isquemia miocárdica y el control de los factores de riesgo, a veces serán suficientes para el alivio de los síntomas y la mejoría del pronóstico.

b) Eliminación de la causa desencadenante: En una gran mayoría de casos la IC aparece o se agrava como consecuencia de procesos intercurrentes que aumentan la sobrecarga cardiaca o empeoran su actividad. Es preciso detectar estos factores precozmente y tratarlos para evitar el progreso de la enfermedad y aliviar la sintomatología.

c) Tratamiento sintomático y de interés pronóstico: El conocimiento de la fisiopatología de la IC ha permitido la introducción de fármacos que no sólo mejoran los síntomas y calidad de vida de estos pacientes, sino que también disminuyen la mortalidad.

d) Tratamiento de las complicaciones: La morbilidad asociada a la IC es considerable, siendo la prevención y tratamiento de las complicaciones una parte esencial en el manejo de esta patología.

## **7.2.- Medidas generales en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca**

A pesar de los importantes avances en el tratamiento farmacológico, se ha de prestar especial atención a medidas higiénico-dietéticas y educacionales, cuya falta de cumplimiento puede exacerbar la IC motivando reingresos hospitalarios<sup>3</sup>.

### **Autocontrol del paciente**

Éste es una parte importante del tratamiento efectivo de la IC y puede tener un impacto significativo en los síntomas, la capacidad funcional, el bienestar, la morbilidad y el pronóstico. El autocontrol se define como las acciones destinadas a mantener la estabilidad física, evitar comportamientos que pudieran empeorar la enfermedad y detectar de forma precoz cualquier síntoma de deterioro<sup>129</sup>. Las opciones de control que

se consideran apropiadas para pacientes con IC se basan generalmente en recomendaciones de expertos, sin evidencia adecuadamente documentada.

### **Adherencia al tratamiento**

Se ha demostrado que una buena adherencia al tratamiento disminuye la morbimortalidad y mejora el bienestar del paciente<sup>130</sup>. La literatura señala que sólo un 20-60% de los pacientes con IC cumplen el tratamiento farmacológico y no farmacológico que se les ha prescrito<sup>131, 132</sup>. Los datos del estudio Euro-Heart Failure Survey demuestran que un gran porcentaje de pacientes no ha entendido o tiene dificultades para recordar las recomendaciones sobre el autocontrol en cuestiones como la medicación y la dieta<sup>133</sup>.

Se ha demostrado que una relación cercana entre el personal médico y el paciente y el apoyo activo de los servicios sociales mejoran la adherencia al tratamiento. Se recomienda invitar a miembros de la familia del paciente a participar en programas de educación y en las decisiones relativas al tratamiento y los cuidados. Los pacientes deben tener un conocimiento adecuado del tratamiento que se les ha prescrito, especialmente en lo que se refiere a sus efectos, efectos secundarios, administración de la medicación y regulación de la dosis. Esto puede representar un problema en pacientes con trastornos cognitivos<sup>134</sup>.

Los pacientes deben saber que los efectos beneficiosos del tratamiento pueden hacerse esperar y, por lo tanto, no deben tener esperanzas infundadas sobre la respuesta inicial al tratamiento. Debe explicarse que los efectos secundarios suelen ser transitorios y que pueden transcurrir varios meses hasta que se alcance la dosis óptima y se pueda evaluar los efectos de un fármaco. Se recomienda tomar medidas para mejorar la adherencia al tratamiento; para ello, el profesional de la salud establecerá objetivos claros.

## **Reconocimiento de los síntomas**

Los síntomas de deterioro de la IC pueden variar considerablemente<sup>135, 136</sup>. Los pacientes o sus cuidadores deben aprender a reconocer los síntomas de deterioro para tomar las medidas oportunas, como aumentar la dosis de diuréticos o informar a su médico. Se recomendará una dosis flexible de diuréticos basada en los síntomas y en el balance de líquidos, dentro de unos límites previamente especificados, tras instruir e informar al paciente adecuadamente.

## **Control del peso**

El aumento de peso suele conllevar un deterioro de la IC y retención de líquidos<sup>136</sup>. Debe advertirse al paciente de que puede haber deterioro sin que haya aumento de peso<sup>137</sup>.

Los pacientes deben controlar su peso de forma regular, preferiblemente como parte de la rutina diaria, para detectar cualquier cambio. En caso de observarse un aumento de peso > 2 kg en 3 días, el paciente aumentará la dosis de diuréticos e informará a su médico. Se explicará al paciente los riesgos de la reducción de volumen por uso excesivo de diuréticos.

## **Dieta y nutrición**

Ingesta de sodio. Se recomienda la restricción de la ingesta de sodio en la IC sintomática para prevenir la retención de líquidos. Aunque no existen pautas específicas, se evitará la ingesta excesiva de sal, si bien existen datos contradictorios respecto a este tema<sup>138</sup>.

## **Ingesta de líquidos**

Se considerará la restricción de líquidos a 1,5-2 l/día en pacientes con síntomas graves de IC, especialmente en presencia de hiponatremia. La restricción de líquidos en

todos los pacientes con síntomas leves o moderados aparentemente no aporta beneficios clínicos<sup>139</sup>.

### **Alcohol**

El alcohol puede tener un efecto inotrópico negativo y está asociado a un aumento de la presión arterial y riesgo de arritmias. El consumo excesivo puede ser perjudicial. El consumo de alcohol se limitará a 10-20 g/día (1-2 copas de vino/día), si bien los pacientes con sospecha de miocardiopatía alcohólica deberán abstenerse completamente del alcohol<sup>140</sup>.

### **Pérdida de peso**

En pacientes obesos (índice de masa corporal > 30) con IC, debe considerarse una reducción de peso para prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar los síntomas y el estado general. En la IC moderada o grave, no debe recomendarse la reducción de peso de forma generalizada, ya que la pérdida de peso no intencionada y la anorexia son problemas frecuentes<sup>141</sup>.

### **Tabaquismo**

El tabaquismo es un conocido factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. No se han realizado estudios prospectivos que evalúen los efectos de dejar de fumar en pacientes con IC. En estudios observacionales se señala que hay relación entre dejar de fumar y una disminución de la morbimortalidad<sup>142, 143</sup>.

### **Inmunización**

Se considerará la vacuna contra el neumococo y la vacuna anual contra la gripe en pacientes con IC sintomática, siempre que no haya contraindicaciones<sup>144</sup>.

### **Actividad y ejercicio**

La falta de actividad física es frecuente en pacientes con IC sintomática, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad<sup>145</sup>. Seguir un programa regular de actividad



física, inicialmente supervisado, mejora el control autonómico por el aumento del tono vagal y la reducción de la activación simpática, mejora la fuerza muscular, la capacidad vasodilatadora y la disfunción endotelial y reduce el estrés oxidativo. Algunos estudios de revisión y metaanálisis de estudios pequeños muestran que mejorar la forma física mediante el ejercicio reduce la mortalidad y las hospitalizaciones, comparado con tratamiento convencional solo, mejora también la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida en los aspectos relacionados con la salud<sup>146-148</sup>. Tras un evento cardiovascular o un episodio de descompensación, los programas de rehabilitación cardíaca son una buena opción de tratamiento para pacientes con IC. Se recomienda la actividad física diaria, regular y moderada para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Siempre que sea posible, el ejercicio físico está recomendado en todos los pacientes con IC crónica estable. No hay evidencia de que el ejercicio físico deba limitarse a un subgrupo de pacientes en particular (etiología, clase funcional, FEVI o medicación). Los programas de ejercicio físico tienen efectos similares tanto si se realizan en el hospital como en casa.

### **7.3.- Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca**

La IC es una compleja entidad que se origina como resultado de la combinación de factores genéticos, fisiopatológicos y/o ambientales que producen cambios significativos en los componentes moleculares, celulares y extracelulares cardíacos. La respuesta fisiológica a estos cambios conduce a una activación de mediadores neurohormonales e inmunológicos en un intento del organismo para restablecer su homeostasis. Sin embargo, la activación crónica de estos mediadores lleva a un deterioro del daño inicial y, en consecuencia, al remodelado cardíaco<sup>149, 150</sup>.

### **7.3.1.- Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA)**

Excepto cuando esté contraindicado o no sea tolerado, se administrarán IECA a todos los pacientes con IC sintomática y una FEVI  $\leq$  40%. El tratamiento con IECA mejora la función ventricular y el estado del paciente, reduce los ingresos hospitalarios por empeoramiento de la IC y mejora la supervivencia. En pacientes hospitalizados, se iniciará el tratamiento con IECA antes del alta.

En dos ensayos clínicos de distribución aleatoria (CONSENSUS y SOLVD-Treatment) se asignó a ~2.800 pacientes con IC de leve a grave a grupo placebo o a tratamiento con enalapril<sup>82, 101</sup>. Se trató también a la mayoría de estos pacientes con un diurético y digoxina, pero a menos del 10% de los pacientes se los trató con un bloqueador beta. En el estudio CONSENSUS, que incluía a pacientes con IC grave, se trató con espironolactona al 53% de los pacientes.

Esos dos estudios demostraron que el tratamiento con IECA reduce la mortalidad (una reducción del riesgo relativo [RRR] del 27% en CONSENSUS y del 16% en SOLVD-Treatment). En el estudio SOLVD-Treatment también se observó una RRR del 26% en los ingresos hospitalarios por empeoramiento de la IC. Estos beneficios eran adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional.

La reducción del riesgo absoluto (RRA) de la mortalidad en pacientes con IC de leve a moderada (SOLVD-Treatment) fue del 4,5% para un número necesario de tratados (NNT) de 22 para retrasar una muerte (durante un periodo medio de 41 meses). Los datos equivalentes en la IC grave (CONSENSUS) fueron una RRA del 14,6% y un NNT de 7 (durante un periodo medio de 6 meses), respectivamente.

Estos hallazgos se confirmaron por un metaanálisis de estudios pequeños, a corto plazo y controlados con grupo placebo, en los que se observó una clara reducción

de la mortalidad en un periodo de 3 meses. Estos estudios también mostraron que los IECA mejoran los síntomas, la tolerancia al ejercicio, la capacidad de hacerlo y la calidad de vida<sup>30</sup>.

En el estudio ATLAS, 3.164 pacientes con IC de moderada a grave fueron asignados de forma aleatoria a tratamiento con dosis bajas o con dosis altas de lisinopril. Se observó una RRR del 15% en el riesgo de muerte o en los ingresos por IC en el grupo asignado a dosis altas de lisinopril, comparado con el grupo asignado a dosis bajas<sup>151</sup>.

El uso de IECA se apoya también en los resultados de un ensayo clínico de distribución aleatoria en pacientes con la FEVI baja sin síntomas de IC («disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática») y en tres grandes estudios de distribución aleatoria (con un total de 5.966 pacientes), controlados por grupo placebo en pacientes con IC, disfunción sistólica ventricular izquierda o ambas, tras IAM<sup>152</sup>. En el estudio SOLVD-Prevention (4.228 pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática), se observó una RRR del 20% en el número de muertes o ingresos por IC. En estudios sobre el infarto de miocardio en los que se usó captopril (SAVE), ramipril (AIRE) y trandolapril (TRACE), se observó una RRR del 26% en el número de muertes y una RRR del 27% en el número de muertes o ingresos por IC. Con el uso de IECA también se ha demostrado una reducción en el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con y sin IC, independientemente del grado de FEVI.

Por tanto, basándose en los ensayos clínicos de distribución aleatoria, los IECA están indicados en pacientes con una FEVI  $\leq$  40%, independientemente de los síntomas.

### **7.3.2.- Antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA)**

El tratamiento con un ARA mejora la función ventricular y el bienestar del paciente y reduce los ingresos por empeoramiento de la IC.

En dos ensayos clínicos fundamentales (Val-HeFT y CHARM-Added), aproximadamente 7.600 pacientes con IC sintomática de leve a grave fueron asignados de forma aleatoria a grupo placebo o a tratamiento con un ARA (valsartán y candesartán), además de un IECA (el 93% de los pacientes del estudio Val-HeFT y todos los pacientes del CHARM-Added)<sup>153, 154</sup>. Además, el 35% de los pacientes del Val-HeFT y el 55% de los pacientes del CHARM-Added fueron tratados con un bloqueador beta. Se trató con espironolactona al 5% de los pacientes del Val-HeFT y al 17% del CHARM-Added.

Ambos ensayos demostraron que el tratamiento con ARA reduce el riesgo de hospitalización por empeoramiento de la IC (una RRR del 24% en Val-HeFT y del 17% en CHARM-Added), pero no el de hospitalización por todas las causas. En el estudio CHARM-Added, con candesartán se observó una RRR del 16% en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares. Estos beneficios eran adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional que incluía un diurético, digoxina, un IECA y un bloqueador beta.

En el estudio CHARM-Added, la RRA en el objetivo compuesto de mortalidad y morbilidad en pacientes con IC de leve a moderada fue del 4,4%, que equivale a un NNT de 23 (durante una media de 41 meses). Los datos equivalentes para el estudio Val-HeFT fueron de una RRA del 3,3% y un NNT de 30 (durante una media de 23 meses).

La serie de estudios CHARM y el estudio Val-HeFT también demostraron que el tratamiento con ARA mejora los síntomas y la calidad de vida. En otros estudios se observó que estos fármacos mejoran la capacidad de ejercicio.

En el estudio controlado por placebo CHARM-Alternative se evaluó el efecto del candesartán en 2.028 pacientes con una FEVI  $\leq$  40% e intolerancia a los IECA<sup>155</sup>. El tratamiento con candesartán resultó en una RRR del 23% de muerte por causas cardiovasculares o ingreso por empeoramiento de la IC (RRA = 7%; NNT = 14, durante un periodo de seguimiento de 34 meses).

Otros resultados que respaldan el uso de ARA derivan del estudio VALIANT<sup>156</sup>, un ensayo clínico controlado en el que 14.703 pacientes fueron asignados a tratamiento con captopril, valsartán o la combinación de ambos. Se observó que el valsartán no fue inferior al captopril. En otro estudio similar sobre el losartán (OPTIMAAL), no se demostró la no inferioridad de este fármaco comparado con el captopril<sup>157, 158</sup>.

De los resultados de estos trabajos se derivan las principales indicaciones para su uso:

- FEVI  $\leq$  40%.
- Como tratamiento alternativo en pacientes con síntomas leves a graves (clase funcional II-IV de la NYHA) que no toleran tratamiento con IECA o en pacientes con síntomas persistentes (clase funcional II-IV de la NYHA) a pesar de recibir tratamiento con un IECA y un bloqueador beta.
- Los ARA pueden causar un empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia e hipotensión sintomática, con una incidencia similar a la de los IECA. La incidencia de tos con su uso es muy baja.

### 7.3.3.- Bloqueadores beta

Excepto cuando esté contraindicado o no se tolere, se indicará el uso de un bloqueador beta en todos los pacientes con IC sintomática y una FEVI  $\leq$  40%. Los bloqueadores beta mejoran la función ventricular y el bienestar del paciente, reducen el número de ingresos por empeoramiento de la IC y aumentan la supervivencia. Siempre que sea posible, en pacientes hospitalizados se iniciará el tratamiento con un bloqueador beta antes del alta.

Se han realizado más ensayos clínicos de distribución aleatoria con bloqueadores beta que con IECA en pacientes con IC<sup>159-163</sup>. En los tres estudios más importantes (CIBIS II, COPERNICUS y MERIT-HF), se asignó aleatoriamente a unos 9.000 pacientes a grupo placebo o tratamiento con un bloqueador beta (bisoprolol, carvedilol o succinato de metoprolol CR). Más del 90% de los pacientes recibían tratamiento con un IECA o un ARA II. La mayoría también tomaba un diurético y más de la mitad tomaba digoxina. En cada uno de estos ensayos se observó que el tratamiento con bloqueadores beta reduce la mortalidad (RRR  $\sim$ 34% en cada ensayo) y los ingresos por empeoramiento de la IC (RRR del 28-36%) durante el primer año tras el inicio del tratamiento. También se observó una mejoría en el bienestar de los pacientes, comunicada por ellos mismos, en los estudios COPERNICUS y MERIT-HF. Estos beneficios fueron adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional, que incluía IECA. La RRA de la mortalidad (tras 1 año de tratamiento) en pacientes con IC de leve a moderada (CIBIS 2 y MERIT-HF combinados) fue del 4,3%, lo que corresponde a un NNT (durante 1 año para retrasar 1 muerte) de 23. Los datos equivalentes en la IC grave (COPERNICUS) fueron una RRA del 7,1% y un NNT de 14, respectivamente. Estos hallazgos coinciden con los de otro estudio controlado por placebo (SENIORS) que incluyó a 2.128 pacientes mayores

(edad  $\geq$  70 años), de los que el 36% tenía una FEVI  $>$  35%. El tratamiento con nebivolol dio como resultado una RRR del 14% en el objetivo combinado de muerte o ingreso hospitalario por causa cardiovascular<sup>164</sup>. En otro estudio (COMET), carvedilol mostró un aumento de la supervivencia comparado con el metoprolol tartrato de acción corta (diferente de la formulación del succinato de liberación lenta utilizado en el estudio MERIT-HF)<sup>165</sup>.

En términos generales, debe instaurarse el tratamiento con bloqueadores beta en pacientes estables. En pacientes recientemente descompensados se tomarán precauciones especiales (preferiblemente en el hospital). Sin embargo, en el estudio COPERNICUS, pacientes recientemente descompensados iniciaron el tratamiento con bloqueadores beta sin complicaciones.

En pacientes ingresados por un empeoramiento de la IC, podría ser necesario reducir la dosis de bloqueadores beta. En situaciones graves, se considerará la interrupción temporal del tratamiento. Tan pronto como lo permita el estado del paciente y preferiblemente antes del alta, se reiniciará el tratamiento a dosis bajas, aumentándolas progresivamente.

Por tanto deben recibir bloqueadores beta los siguientes pacientes:

- FEVI  $\leq$  40%.
- Síntomas leves a graves (clase funcional II-IV de la NYHA); en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática tras el infarto de miocardio, también está indicado el tratamiento con bloqueadores beta.
- Dosis óptima de IECA o/y ARA (y antagonistas de la aldosterona, cuando esté indicado).
- Los pacientes deben estar clínicamente estables (sin cambios recientes en la dosis de diuréticos). En pacientes recientemente descompensados, se puede iniciar

el tratamiento con precaución antes del alta, siempre que el paciente haya mejorado con otros tratamientos, no dependa de un agente inotrópico intravenoso y pueda ser observado en el hospital durante al menos 24 h tras el inicio del tratamiento.

#### **7.3.4.- Antagonistas de los receptores de aldosterona**

Dos son los antagonistas de la aldosterona empleados en el tratamiento de la IC: espironolactona y eplerenona. Los antagonistas de la aldosterona reducen los ingresos hospitalarios por empeoramiento de la IC y aumentan la supervivencia cuando se añaden al tratamiento prescrito, incluidos los IECA.

Tres grandes ensayos clínicos justifican el uso de antagonistas de la aldosterona en la práctica clínica diaria, uno de ellos, el estudio RALES<sup>166</sup> con espironolactona y el EPHEBUS<sup>167</sup> y EMPHASIS<sup>168</sup> con eplerenona.

En el estudio RALES, se asignó aleatoriamente a 1.663 pacientes con una FEVI  $\leq 35\%$  y en clase funcional III de la NYHA (que habían estado en clase IV en los 6 meses precedentes) a placebo o tratamiento con 25-50 mg/día de espironolactona, además de tratamiento convencional, que comprendía un diurético, un IECA (95%) y digoxina (74%). En el momento en que se desarrolló este ensayo, el uso de bloqueadores beta en el tratamiento de la IC no estaba muy extendido, por lo que sólo se trató con este fármaco al 11% de los pacientes.

El tratamiento con espironolactona llevó a una RRR del 30% en muertes y a una RRR del 35% en el número de ingresos por empeoramiento de la IC durante un periodo medio de seguimiento de 2 años desde el inicio del tratamiento. La espironolactona también mejoró la clase funcional (NYHA). Los beneficios observados fueron adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional, incluidos los IECA.



La RRA de la mortalidad (seguimiento medio de 2 años desde el inicio del tratamiento) en pacientes con IC grave fue del 11,4%, que corresponde a un NNT (durante 2 años para retrasar 1 muerte) de 9.

Estos hallazgos son similares a los del ensayo clínico EPHESUS, en el que participaron 6.632 pacientes, a los 3-14 días de haber sufrido un IAM, con una FEVI  $\leq$  40% e IC o diabetes. Los pacientes fueron asignados a grupo placebo o a tratamiento con 25-50 g/día de eplerenona, además de tratamiento convencional que incluía un IECA/ARA (87%) y un bloqueador beta (75%). El tratamiento con eplerenona llevó a una RRR del 15% en el número de muertes.

Recientemente, el estudio EMPHASIS ha extendido el uso de eplerenona a pacientes con IC en GF II de la NYHA y disfunción ventricular severa. Un total de 2737 pacientes fueron aleatorizados a eplerenona 25/50 mg/día o placebo. Se incluyeron a pacientes en GF II NYHA con FEVI menor al 35%, exigiéndose a aquéllos con FEVI 30-35% la presencia de QRS  $>$  130 msecs. Todos debían estar salvo contraindicación, en tratamiento con IECA/ARA II y beta bloqueantes. Se excluyeron, entre otros, a pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min así como a pacientes con potasio sérico mayor de 5 mmol/l. En cuanto a sus resultados decir que fue interrumpido de manera prematura ante los favorables resultados obtenidos con eplerenona, con una RRR del objetivo primario (muerte de origen CV o ingreso por IC) del 29%.

Por tanto y a la luz de estos resultados las indicaciones para su uso deben ser las siguientes:

- FEVI  $\leq$  35%.
- Síntomas leves, moderados o graves (clase funcional II-IV de la NYHA).
- Dosis óptima de un bloqueador beta e IECA o ARA (pero no un IECA y un ARA).

### 7.3.5. Hidralazina y dinitrato de isosorbide

En pacientes sintomáticos con una FEVI  $\leq 40\%$ , se puede usar la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida (H+DNIS) como tratamiento alternativo cuando haya intolerancia a IECA y ARA. Se considerará la adición de H+DNIS en pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con IECA, bloqueadores beta y ARA o antagonistas de la aldosterona. En estos pacientes, el tratamiento con H+DNIS puede reducir el riesgo de muerte.

Hay dos ensayos clínicos controlados por placebo (V-HeFT-I y A-HeFT) y uno con control activo (V-HeFT-II) sobre los efectos de la H+DNIS<sup>169, 170</sup>.

En el estudio V-HeFT-II, 642 varones fueron asignados a placebo, prazosina o H+DNIS añadidos al tratamiento con un diurético y digoxina. Ningún paciente fue tratado con bloqueadores beta o IECA. La mortalidad fue similar en el grupo placebo y en el grupo asignado a prazosina. En el grupo de H+DNIS se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad por todas las causas durante el periodo total de seguimiento (media, 2,3 años): RRR = 22%, RRA = 5,3%, NNT = 19. El tratamiento con H+DNIS aumentó la capacidad de ejercicio y la FEVI comparado con el grupo placebo.

En el estudio A-HeFT, un total de 1.050 varones y mujeres afroamericanos en clase funcional III o IV de la NYHA fueron asignados de forma aleatoria a placebo o H+DNIS, además de un diurético (90%), digoxina (60%), IECA (70%), ARA (17%), bloqueador beta (74%) y espironolactona (39%). El estudio se interrumpió anticipadamente, después de un seguimiento medio de 10 meses, debido a una significativa reducción de la mortalidad (RRR = 43%, RRA = 4%, NNT = 25). El tratamiento con H+DNIS también redujo el riesgo de hospitalización por IC (RRR = 33%) y mejoró la calidad de vida.

En el estudio V-HeFT-II, 804 varones, en clase funcional II y III mayoritariamente, fueron asignados a tratamiento con enalapril o H+DNIS, además de un diurético y digoxina. No se trató a ningún paciente con bloqueadores beta. En el grupo asignado a tratamiento con H+DNIS se observó una tendencia a un aumento de la mortalidad por todas las causas durante el periodo total de seguimiento (media, 2,5 años); el aumento relativo del riesgo fue del 28%.

Los efectos adversos más comunes en los estudios con H+DNIS fueron cefaleas, mareo/hipotensión y náuseas. Apareció artralgia que motivó la interrupción o la reducción de la dosis de H+DNIS en un 5-10% de los pacientes en los estudios V-HeFT I y II, y hubo aumento persistente de anticuerpos antinucleares en el 2-3% (el síndrome seudolúpico ocurrió en raras ocasiones).

Por tanto, las indicaciones basadas en los resultados de ensayos clínicos controlados:

- Como alternativa al tratamiento con IECA/ARA cuando no se tolera estos fármacos.
- Como tratamiento adicional a los IECA, si no se tolera los ARA o los antagonistas de la aldosterona.
- La evidencia es más convincente en pacientes afroamericanos.

### **7.3.6. Ivabradina**

La evidencia para el empleo de ivabradina en la mejora pronóstica de pacientes con IC, procede del ensayo SHIFT<sup>171</sup>

Se trata de un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos en pacientes con IC sintomática y FEVI  $\leq$ 35% que se encontraban en ritmo sinusal con una frecuencia cardiaca de 70 latidos/minuto o superior; se habían hospitalizado por descompensación de la IC en el año previo y recibían un tratamiento

crónico estable que incluía un betabloqueante en el caso de carecer de contraindicaciones formales. Se aleatorizaron los pacientes, mediante un programa de ordenador, a recibir tratamiento con ivabradina con ajuste de dosis hasta un máximo de 7,5 mg dos veces al día o bien un placebo idéntico. El objetivo primario del estudio fue la combinación de episodios de muerte de origen cardiovascular o la hospitalización por agravamiento de su IC.

Se incluyeron 6558 pacientes que recibieron ivabradina (3268) o placebo (3290). Se dispuso de datos para el análisis en 3241 pacientes del grupo ivabradina y en 3264 del randomizado a placebo. La mediana de seguimiento fue 22.9 (18-28) meses. Un total de 793 (24%) pacientes del grupo ivabradina y 937 (29%) de los asignados a placebo presentaron al menos un evento de los incluidos en el objetivo primario (HR 0,82; IC 95% 0,75-0,90,  $p < 0.0001$ ). El beneficio se debía principalmente a la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC (672, 21%, placebo frente a 514, 16%, ivabradina; HR 0,74, 0,66-0,83;  $p < 0.0001$ ) y las muertes causadas por IC (151, 5%, frente a 113, 3%; HR 0,74, 0,58-0,94,  $p = 0.014$ ).

Se produjeron menos acontecimientos adversos graves en el grupo ivabradina (3388 eventos) que en el grupo placebo (3847;  $p = 0.025$ ). En 150 pacientes (5%) del grupo ivabradina se documentó bradicardia sintomática, en comparación con 32 (1%) de los tratados con placebo ( $p < 0.0001$ ). Se registraron efectos secundarios visuales (fosfenos) en 89 (3%) de los pacientes tratados con ivabradina y en 17 (1%) de los tratados con placebo ( $p < 0.0001$ ).

Por tanto las indicaciones para su uso en IC son:

– Pacientes con FEVI < 35% en GF II-IV NYHA a pesar de un correcto tratamiento médico y que se encuentren en ritmo sinusal con una frecuencia cardiaca mayor a 70 latidos por minuto.

### **7.3.7. Digoxina**

En pacientes con IC sintomática y FA, se puede utilizar digoxina para reducir la frecuencia ventricular rápida. En pacientes con FA y una FEVI  $\leq$  40%, se debe usar para controlar la frecuencia cardiaca además de un bloqueador beta o antes que éste.

En pacientes en ritmo sinusal con IC sintomática y una FEVI  $\leq$  40%, el tratamiento con digoxina (además de un IECA) mejora la función ventricular y el bienestar del paciente y reduce los ingresos hospitalarios por empeoramiento de la IC, pero no tiene ningún efecto en la supervivencia.

En cuanto a la evidencia científica disponible para su uso hay que realizar dos diferenciaciones según se encuentre el paciente o no en ritmo sinusal.

Digoxina en pacientes con IC y fibrilación auricular:

– La digoxina ayuda al control inicial de la frecuencia ventricular en pacientes con una FA rápida y debe considerarse su administración en pacientes con IC descompensada antes de iniciarse un tratamiento con bloqueadores beta.

– A largo plazo, los bloqueadores beta, solos o combinados con digoxina, son el tratamiento de elección para el control de la frecuencia cardiaca (además de otros beneficios clínicos) en pacientes con una FEVI  $\leq$  40%.

– Mientras que la digoxina sola puede controlar la frecuencia ventricular en reposo (frecuencia objetivo < 80 lat/min), no ejerce un control suficiente de la frecuencia cardiaca durante el ejercicio (frecuencia objetivo  $\leq$  110-120 lat/min).

– En pacientes con una FEVI > 40%, se puede usar verapamilo o diltiazem solos o en combinación con digoxina para controlar la frecuencia ventricular.

Digoxina en pacientes con IC, FEVI ≤ 40% y ritmo sinusal:

– Sólo un estudio prospectivo importante ha evaluado los efectos de la digoxina en pacientes con IC sintomática y una FEVI baja.

– En el estudio DIG, 6.800 pacientes con una FEVI ≤ 45% fueron asignados de forma aleatoria a placebo o a tratamiento con digoxina (0,25 mg/día), además de un diurético y un IECA. Este estudio se desarrolló antes del uso extendido de bloqueadores beta en la IC<sup>172</sup>.

– El tratamiento con digoxina no alteró la mortalidad por todas las causas, pero llevó a una RRR del 28% en los ingresos hospitalarios por empeoramiento de la IC, durante un periodo medio de 3 años tras el inicio del tratamiento. La RRA fue del 7,9%, equivalente a un NNT de 13 (durante 3 años para retrasar un ingreso).

– Estos hallazgos fueron avalados por un metaanálisis<sup>173</sup>, pero no por los resultados del estudio DIG<sup>174</sup>, en los que no se observó una mejoría en la calidad de vida ni ventajas para los pacientes con IC y la fracción de eyección conservada (IC-FEC).

– La digoxina puede causar arritmias auriculares y ventriculares, especialmente en el contexto de la hipopotasemia; es obligatoria la determinación periódica de electrolitos séricos y de la función renal.

Por tanto, las indicaciones basadas en los resultados de estudios clínicos controlados.

Fibrilación auricular:

– Pacientes con una frecuencia ventricular > 80 lat/min en reposo y > 110-120 lat/min durante el ejercicio.

Ritmo sinusal:

- Disfunción sistólica ventricular izquierda ( $FEVI \leq 40\%$ ).
- Síntomas leves a graves (clase funcional II-IV de la NYHA).
- Dosis óptima de IECA o/y un ARA, bloqueador beta o antagonista de la aldosterona, cuando esté indicado.

### **7.3.8. Diuréticos**

La administración de diuréticos está recomendada en pacientes con IC y signos o síntomas clínicos de congestión.

Los diuréticos proporcionan un alivio de los síntomas y signos de congestión venosa pulmonar y sistémica en pacientes con IC<sup>175</sup>.

Los diuréticos activan el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con síntomas leves de IC y deben prescribirse normalmente en combinación con un IECA/ARA.

La dosis se ajustará a las necesidades de cada paciente individual y debe monitorizarse clínicamente.

Por lo general, en la IC moderada o grave es necesaria la administración de diuréticos de asa.

En el edema resistente se puede usar una tiacida en combinación con diuréticos de asa, extremando la precaución para evitar deshidratación, hipovolemia, hiponatremia o hipopotasemia.

Es esencial monitorizar las concentraciones de potasio, sodio y creatinina durante el tratamiento con diuréticos.

La reducción de volumen y la hiponatremia por diuresis excesiva puede aumentar el riesgo de hipotensión y disfunción renal en el tratamiento con IECA/ARA.

En caso de administrarse IECA/ARA/antagonista de la aldosterona en combinación con un diurético, los suplementos de potasio no suelen ser necesarios.

Se puede presentar una hiperpotasemia grave cuando se utilizan diuréticos ahorradores de potasio, incluidos los antagonistas de la aldosterona, en combinación con IECA/ARA. Deben evitarse los diuréticos ahorradores de potasio no antagonistas de la aldosterona. Sólo se utilizará la combinación de un antagonista de la aldosterona y un IECA/ARA bajo estrecha vigilancia.

### **7.3.9. Agentes inotrópicos**

Se considerará el uso de agentes inotrópicos en pacientes con un estado de bajo gasto cardíaco, en presencia de signos de hipoperfusión o congestión a pesar del uso de vasodilatadores y/o diuréticos para aliviar los síntomas.

Sólo se administrarán agentes inotrópicos a pacientes con una presión sistólica baja o con un índice cardíaco bajo documentado, en presencia de signos de hipoperfusión o congestión<sup>176-178</sup>. Cuando esté indicado, se iniciará el tratamiento inotrópico lo antes posible y se interrumpirá tan pronto como se restablezca una perfusión orgánica adecuada o se reduzca la congestión. Aunque los inotrópicos pueden mejorar de forma inmediata el estado clínico y hemodinámico del paciente con ICA, su uso puede desencadenar y acelerar mecanismos fisiopatológicos que lleven a un mayor daño miocárdico y a un aumento de la mortalidad a corto y largo plazo<sup>179</sup>.

En algunos casos de shock cardiogénico, el tratamiento inotrópico puede estabilizar al paciente con riesgo de un colapso hemodinámico progresivo o servir como tratamiento de mantenimiento mientras se espera una terapia más definitiva, como la circulación mecánica, el soporte ventricular o el trasplante cardíaco. La infusión de la mayoría de los inotrópicos se acompaña de una mayor incidencia de



arritmias auriculares y ventriculares. En pacientes con FA, la dobutamina y la dopamina pueden facilitar la conducción a través del nodo auriculoventricular y producir taquicardia. Por ello es necesaria la monitorización clínica continua y electrocardiografía telemétrica<sup>3</sup>.

### **Dobutamina**

La dobutamina es un agente inotrópico positivo que actúa mediante la estimulación de los receptores beta 1 y produce efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos dependientes de la dosis. El tratamiento se inicia con una tasa de infusión de 2-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , sin dosis de carga, modificándose progresivamente dependiendo de los síntomas, la respuesta diurética y el estado clínico. Su efecto hemodinámico depende de la dosis, que se puede incrementar hasta 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Se debe monitorizar la presión arterial, de forma invasiva o no invasiva. En pacientes tratados con bloqueadores beta, puede ser necesario incrementar la dosis de dobutamina hasta 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  para restaurar su efecto inotrópico<sup>180</sup>. Tras la interrupción de la infusión, el fármaco se elimina rápidamente. Se vigilará estrechamente a los pacientes tras la suspensión de la infusión de dobutamina. La reducción de la dosis debe ser gradual (p. ej., 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  cada vez), optimizándose de forma simultánea el tratamiento oral.

### **Dopamina**

Otro agente inotrópico, la dopamina, estimula directa e indirectamente los receptores betaadrenérgicos, con el consiguiente aumento de la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco. La infusión de dopamina a dosis bajas ( $\leq 2\text{-}3$   $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ ) estimula los receptores dopaminérgicos, aunque se ha demostrado un efecto limitado en la diuresis. Se pueden administrar dosis más altas de dopamina para mantener la presión sistólica, pero aumenta el riesgo de taquicardias, arritmias y

vasoconstricción por estimulación alfaadrenérgica. La dopamina y la dobutamina se usarán con precaución en pacientes con una frecuencia cardíaca  $> 100$  lat/min<sup>181</sup>. A dosis más altas, la estimulación de los receptores alfaadrenérgicos puede llevar a la vasoconstricción y a una resistencia vascular sistémica elevada. Frecuentemente se combinan dosis bajas de dopamina con dosis más altas de dobutamina.

### **Milrinona y enoximona**

La milrinona y la enoximona son los dos inhibidores de la fosfodiesterasa III (FDE III) utilizados en la práctica clínica. Estos agentes impiden la degradación de la AMPc, tienen efectos inotrópicos y favorecen la vasodilatación periférica, con un aumento del gasto cardíaco y del volumen de eyección y con la consiguiente reducción de la presión arterial pulmonar, la presión de enclavamiento pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar y sistémica. Debido a que su lugar de acción es distal a los receptores betaadrenérgicos, los efectos de los inhibidores de la FDE III se mantienen durante el tratamiento concomitante con bloqueadores beta<sup>182</sup>. La milrinona y la enoximona se administran en infusión continua, posiblemente precedida de una dosis de carga en pacientes con la presión arterial bien conservada.

Los inhibidores de la FDE III se administrarán con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, ya que pueden aumentar la mortalidad a medio plazo<sup>177</sup>.

### **Levosimendán**

El levosimendán es un sensibilizador del calcio que mejora la contractilidad cardíaca ligándose a la troponina C de los cardiomiocitos. Ejerce una vasodilatación significativa mediada por los canales de potasio sensibles al ATP y una moderada acción inhibitoria de la FDE. La infusión de levosimendán en pacientes con descompensación aguda de la IC aumenta el gasto cardíaco y el volumen de eyección y

reduce la presión de enclavamiento pulmonar y la resistencia vascular sistémica y pulmonar. La respuesta hemodinámica al levosimendán se mantiene durante varios días. El levosimendán puede ser efectivo en pacientes con IC crónica descompensada.

Dado que su efecto inotrópico es independiente de la estimulación betaadrenérgica, representa una alternativa para los pacientes tratados con bloqueadores beta. El tratamiento con levosimendán se asocia a un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y a una reducción de la presión arterial, especialmente cuando se administra una dosis de carga. El levosimendán se puede administrar con un bolo inicial (3-12 µg/kg) durante 10 min seguido de infusión continua (0,05-0,2 µg/kg/min durante 24 h). La tasa de infusión puede aumentarse cuando se alcance la estabilidad. En pacientes con una presión sistólica < 100 mmHg, se iniciará la infusión sin previa dosis de carga para evitar la hipotensión<sup>178, 182, 183</sup>.

### **Vasopresores**

Los vasopresores (noradrenalina) no están recomendados como fármacos de primera línea y sólo están indicados en el shock cardiogénico cuando la combinación de un agente inotrópico y tratamiento con fluidos es incapaz de restablecer la presión sistólica (> 90 mmHg), con una perfusión orgánica inadecuada a pesar de una mejora del gasto cardíaco. Los pacientes con ICA complicada por sepsis pueden requerir tratamiento vasopresor. Puesto que el shock cardiogénico se asocia normalmente con una elevada resistencia vascular sistémica, el tratamiento vasopresor se utilizará con precaución y se suspenderá lo antes posible.

En el shock cardiogénico, la noradrenalina puede usarse con cualquiera de los agentes inotrópicos mencionados anteriormente, preferiblemente por una vía central. Es aconsejable tomar precauciones especiales con la dopamina, ya que también tiene efecto vasopresor.

En el shock cardiogénico, no se recomienda el uso de adrenalina como inotrópico o vasopresor; su uso debe estar restringido al tratamiento de rescate en la parada cardíaca<sup>184</sup>.

### **7.3.10. Otros fármacos empleados en insuficiencia cardíaca.**

#### **Anticoagulantes (antagonistas de la vitamina K)**

Se recomienda la administración de warfarina (u otro anticoagulante oral alternativo) en pacientes con IC y FA permanente, persistente o paroxística, siempre que no haya contraindicaciones para la anticoagulación. Una dosis ajustada de anticoagulantes reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas, incluidos los accidentes cerebrovasculares.

La anticoagulación también está recomendada para pacientes con trombo intracardiaco diagnosticado mediante técnicas de imagen o con evidencia de embolismo sistémico. Fuera de estos contextos clínicos no se ha demostrado la eficacia de la anticoagulación en pacientes con IC<sup>185, 186</sup>.

#### **Antiagregantes plaquetarios**

Los antiagregantes plaquetarios no son tan efectivos como la warfarina en la reducción del riesgo de tromboembolismo en pacientes con FA.

En un estudio reciente en que se comparó la warfarina y la aspirina en pacientes con IC, no se registraron diferencias entre ambos grupos en lo que al objetivo primario del estudio se refiere (ICTUS isquémico, hemorragia cerebral o mortalidad global)<sup>186</sup>

### **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)**

En el paciente anciano con IC crónica sintomática y disfunción sistólica causada por cardiopatía isquémica, se considerará el tratamiento con estatinas para reducir el número de hospitalizaciones por causas cardiovasculares.

En la mayoría de los estudios con estatinas se excluyó a los pacientes con IC. Sólo un estudio (CORONA) investigó el papel de las estatinas en pacientes con IC sintomática, de etiología isquémica y con la fracción de eyección reducida. La rosuvastatina no redujo el objetivo compuesto primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) ni la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, se observó una reducción significativa de las hospitalizaciones por causas cardiovasculares<sup>187</sup>.

El estudio GISSI-HF con estatinas, realizado en pacientes con IC de etiología isquémica y no isquémica con una FEVI menor del 40% no mostró beneficio en términos de reducción de mortalidad o ingreso de causa cardiovascular al añadir rosuvastatina 10 mg/día al tratamiento estándar del paciente con IC<sup>188</sup>.

### **Antagonistas de la vasopresina**

Se han identificado varios tipos de receptores de la vasopresina: los receptores V1a actúan como mediadores de la vasoconstricción, mientras que los receptores V2, localizados en los riñones, promueven la reabsorción de agua. Los dos antagonistas de la vasopresina que han sido objeto de más estudios son el conivaptán (antagonista dual de los receptores V1a/V2) en la hiponatremia y el tolvaptán (un antagonista selectivo oral del receptor V2) en la ICA. En el estudio EVEREST, el tolvaptán fue efectivo en el alivio de los síntomas asociados a la ICA y favoreció la pérdida de peso durante la fase aguda, pero no redujo la mortalidad ni la morbilidad durante el primer año<sup>189</sup>.

### **7.3.11. Manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI conservada**

Hasta la fecha, con ningún tratamiento se ha demostrado de forma convincente una reducción de la morbimortalidad en pacientes con IC-FEC. Los diuréticos se utilizan para el control del sodio y de la retención de líquidos y para mitigar la falta de aire y el edema. También es importante tratar adecuadamente la hipertensión y la isquemia miocárdica, así como el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA. En dos estudios pequeños (menos de 30 pacientes cada uno) se ha observado que el verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio que limita la frecuencia cardiaca, mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas en este grupo de pacientes<sup>190, 191</sup>.

En el estudio CHARM-Preserved sobre los efectos del candesartán en la IC (3.023 pacientes), no se observó una reducción significativa de riesgo en el objetivo compuesto primario (muerte por causas cardiovasculares o ingreso por IC), pero mostró una reducción significativa en los ingresos por IC<sup>192</sup>. El estudio PEP-CHF, con 850 pacientes, no logró demostrar una reducción de este objetivo compuesto mientras duró el estudio, pero mostró una reducción significativa de muertes cardiovasculares y hospitalizaciones por IC durante el primer año<sup>193</sup>. De igual manera el estudio I-preserve con irbesartán tampoco logró reducir en pacientes con IC-FEC el objetivo primario de mortalidad o ingreso cardiovascular<sup>194</sup>

## **7.4. Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardiaca**

### **7.4.1. Revascularización en pacientes con insuficiencia cardiaca**

La enfermedad coronaria es la causa más frecuente de IC y está presente en un 60-70% de los pacientes con IC y la FEVI disminuida<sup>195</sup>. En la IC-FEC, la enfermedad coronaria es menos frecuente, aunque puede afectar a la mitad de estos pacientes<sup>27</sup>. La etiología isquémica se asocia a un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad.

En algunos pacientes con IC y enfermedad coronaria se considerará la indicación de bypass aortocoronario (CABG) o intervencionismo coronario percutáneo (ICP). La elección del método de revascularización debe basarse en la evaluación exhaustiva de la comorbilidad, en el riesgo del procedimiento y la anatomía coronaria, en la evidencia de la extensión de miocardio viable en el área a revascularizar, función ventricular izquierda y en la presencia de valvulopatía hemodinámicamente significativa.

No se dispone de datos de estudios multicéntricos que evalúen el impacto de los procedimientos de revascularización en el alivio de los síntomas de IC. Sin embargo, algunos estudios observacionales monocéntricos sobre la IC de origen isquémico indican que la revascularización puede mejorar los síntomas y la función cardiaca<sup>196</sup>.

### **7.4.2. Cirugía valvular. Implante percutánea de prótesis.**

Aunque una FEVI disminuida es un importante factor de riesgo que aumenta la mortalidad perioperatoria y postoperatoria, se considerará la cirugía en pacientes con IC sintomática y una función ventricular izquierda afectada.

Antes de la cirugía, el manejo óptimo de la IC y de las posibles comorbilidades es de suma importancia. Siempre que sea posible, se tratará de evitar la cirugía de urgencia.

Es complejo establecer recomendaciones específicas para la cirugía en pacientes con valvulopatía e IC. Las decisiones deben basarse en una rigurosa evaluación clínica y ecocardiográfica, atendiendo también a la presencia de comorbilidad cardiovascular y no cardiovascular. Las decisiones relativas a la cirugía en presencia de estenosis aórtica hemodinámicamente significativa, regurgitación aórtica o mitral requieren que se valore con atención la motivación del paciente, la edad biológica y el perfil de riesgo<sup>3</sup>.

En este sentido, es destacable el avance que el intervencionismo cardiaco ha experimentado en los últimos años en el tratamiento de valvulopatías, con resultados comparables a la cirugía, abordando pacientes de alto riesgo para ser intervenidos de manera convencional. Los avances en este campo se centran fundamentalmente en el tratamiento de la estenosis aórtica con resultados muy favorables. El ensayo clínico PARTNER<sup>197</sup> en su cohorte A puso de manifiesto el beneficio pronóstico del tratamiento percutáneo de pacientes inoperables con estenosis aórtica severa (mortalidad a 1 año del 30,7% en el brazo de intervención frente a 50,7% en el grupo control,  $p < 0,001$ ). Por otro lado la cohorte B del estudio PARTNER<sup>198</sup> comparando en pacientes de alto riesgo quirúrgico el tratamiento percutáneo frente al quirúrgico convencional no mostró beneficios de éste frente al abordaje percutáneo.

Menos experiencia se dispone con el uso de dispositivos percutáneos orientados al tratamiento de la insuficiencia mitral. El estudio EVEREST II<sup>199</sup> con el dispositivo mitraclip®, en pacientes con insuficiencia mitral moderada-severa o severa mostró una



reducción de la misma junto a un remodelado favorable ventricular y una reducción de síntomas, con similares tasas de mortalidad que la cirugía convencional.

### **7.4.3. Terapia de resincronización. Desfibrilador automático implantable.**

Se recomienda la terapia de resincronización cardíaca (TRC-P) en pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo y que tienen una fracción de eyección disminuida ( $FEVI \leq 35\%$ ) y prolongación QRS (ancho QRS  $\geq 120$  ms) para reducir la morbimortalidad. Recientemente se han mostrado sus beneficios al aplicarlos a pacientes en situación funcional más precoz, siendo aceptado su uso en clase funcional II de la NYHA, si bien para el ímplate se requiere un  $QRS \geq 150$  ms<sup>200</sup>.

La TRC se utiliza para sincronizar la contracción interventricular e intraventricular en pacientes con IC en los que hay evidencia de desincronización eléctrica (ancho QRS  $\geq 120$  ms). En relación con la selección de pacientes, varios estudios monocéntricos observacionales indican que la determinación de uno o más parámetros de desincronización mecánica identificaría a los pacientes en que la TRC sería beneficiosa. Aunque se han implantado dispositivos de TRC en pacientes sin evidencia electrocardiográfica de desincronización (ancho QRS  $< 120$  ms) y en función de los hallazgos ecocardiográficos, no hay evidencia que respalde esta práctica<sup>201</sup>. El estudio PROSPECT, no respalda el uso de índices ecocardiográficos y de Doppler tisular de desincronización mecánica en la selección de pacientes<sup>202</sup>.

Los primeros estudios sobre el papel de la TRC en el manejo de pacientes en clase funcional III y IV de la NYHA, una FEVI reducida y un QRS ancho demostraron que la TRC mejora la clase funcional, la duración del ejercicio y la calidad de vida<sup>203-</sup>

<sup>206</sup>. En dos estudios importantes se investigó el efecto de la TRC sobre la mortalidad por todas las causas en pacientes con IC, en clase funcional III-IV y desincronización. En el estudio COMPANION<sup>204</sup>, tanto la TRC-P como la TRC-D se asociaron a una reducción del 20% del objetivo compuesto primario de mortalidad por todas las causas y hospitalización por todas las causas ( $p < 0,01$ ). La TRC-D se asoció a una reducción significativa de la mortalidad total ( $p = 0,003$ ), mientras que la reducción de la mortalidad asociada a la TRC-P no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,059$ ). Es preciso señalar que el estudio no se diseñó o no tenía suficiente potencia para evaluar los efectos en la mortalidad total ni para comparar la TRC-P y la TRC-D, y no se dispone de datos comparativos concluyentes sobre estas dos terapias.

En el estudio CARE-HF<sup>205</sup>, la TRC-P se asoció a una reducción significativa del 37% en el objetivo compuesto de mortalidad total y hospitalización por evento cardiovascular grave ( $p < 0,001$ ) y del 36% en mortalidad total ( $p < 0,002$ ). En el metaanálisis de Rivero-Ayerza et al. se observó una reducción del 29% de la mortalidad por todas las causas<sup>206</sup>. Hay que señalar que este metaanálisis no consiguió demostrar que la TRC-D mejorase la supervivencia respecto a la implantación de un desfibrilador (DAI) (0,82; 0,57-1,18) o la resincronización sola (TRC-P) (0,85; 0,60-1,22).

Respecto al uso de TRC-P en pacientes oligosintomáticos dos son los estudios que fundamentalmente abalan su uso. En el ensayo MADIT-TRC<sup>207</sup> se incluyeron pacientes con FEVI  $\leq 30\%$  en GF I y II de la NYHA en ritmo sinusal y con un QRS  $\geq 130$  msecs. Se incluyeron 1820 pacientes aleatorizados a DAI o TRC-D. El evento combinado de muerte o ingreso por IC fue significativamente menor en el grupo de TRC-D, con una reducción del mismo en un 36% (HR 0,66;  $p=0,001$ ). Este efecto beneficioso de la aplicación de TRC-D fue de la mano de una reducción de las tasas de

hospitalización sin diferencias de mortalidad entre grupos. Un subanálisis preespecificado del estudio otorgaba más beneficio a las mujeres y a aquellos pacientes con un QRS basal  $\geq 150$  msecs, con morfología de bloqueo de rama izquierda. Beneficios similares pero además con reducción de mortalidad se han encontrado en el estudio RAFT<sup>208</sup>. En él casi 1800 pacientes con disfunción ventricular severa con QRS ancho y en GF II en su mayoría fueron aleatorizados a DAI o TRC-D. Al igual que hemos comentado con anterioridad el beneficio quedó restringido al subgrupo de paciente con  $QRS \geq 150$  msecs.

En lo que respecta al DAI se recomienda la implantación de un DAI para la prevención secundaria en pacientes que han sobrevivido a fibrilación ventricular (FV) y en pacientes con taquicardia ventricular (TV) documentada y hemodinámicamente inestable y/o TV con síncope, una FEVI  $\leq 40\%$ , tratamiento médico óptimo y una expectativa de vida con buen estado funcional  $> 1$  año.

En cuanto a prevención primaria se recomienda la implantación de un DAI para la prevención primaria y la reducción de la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda secundaria a infarto de miocardio previo (transcurridos como mínimo 40 días del infarto), con una FEVI  $\leq 35\%$ , en clase funcional II-III de la NYHA, que reciben tratamiento médico óptimo y tienen una expectativa razonable de vida con buen estado funcional  $> 1$  año.

La mayoría de los estudios con DAI para la prevención primaria de la muerte súbita se centran en pacientes con IC de etiología isquémica<sup>209-213</sup> e incluyen a pacientes con la fracción de eyección reducida. Desafortunadamente, en esos estudios se aplicaron distintos puntos de corte para la fracción de eyección ( $\leq 30\%$ ,  $\leq 35\%$  o  $\leq 40\%$ ). Este hecho explica la falta de uniformidad en las recomendaciones realizadas por distintos grupos de trabajo responsables de la elaboración de guías de práctica clínica<sup>214</sup>. Lo

que es más importante, hay discrepancia entre los criterios de inclusión para la fracción de eyección aplicados en estudios de distribución aleatoria y el promedio real de la fracción de eyección de las cohortes de dichos estudios. La evidencia más convincente de que disponemos se refiere a los pacientes en clase funcional II y III de la NYHA. Los datos disponibles son menos concluyentes en cuanto a la clase funcional I.

Los datos sobre el papel de los DAI en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica (MCD) son más escasos<sup>215-217</sup>. El estudio SCD-HeFT<sup>218</sup>, que incluía a pacientes con MCD y pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, mostró una reducción del 23% en la mortalidad. Un metaanálisis de estudios en los que sólo participaban pacientes con MCD no isquémica mostró una reducción de la mortalidad del 25% en el grupo de pacientes asignados a implantación de DAI ( $p = 0,003$ )<sup>219</sup>. Estos datos indican que la etiología de la IC no justifica una estrategia diferente para la prevención primaria de la muerte súbita.

#### **7.4.4. Cirugía de reconstrucción ventricular**

La cirugía de reconstrucción ventricular es un procedimiento quirúrgico poco prevalente orientado a la reducción del volumen ventricular de pacientes con miocardiopatía dilatada de origen fundamentalmente isquémico, con la intención de optimizar la mecánica ventricular. El único ensayo clínico dirigido a valorar su eficacia ha sido el estudio STICH<sup>220</sup>. Los criterios de inclusión recogían: FEVI < 35%, enfermedad coronaria subsidiaria de cirugía de derivación aortocoronaria y acinesia anterior subsidiaria de reconstrucción quirúrgica. Se incluyeron 1000 pacientes que fueron aleatorizados a cirugía coronaria aislada o asociada a reconstrucción ventricular. Los pacientes que recibieron este último tratamiento presentaron volúmenes

ventriculares menores pero esto no se tradujo en beneficio alguno clínico ni pronóstico, con similares tasas de mortalidad y hospitalización a los dos años de seguimiento.

#### **7.4.5. Tratamiento con células madre**

La introducción de células progenitoras exógenas en el corazón dañado constituye una estrategia innovadora de tratamiento para la IC. La terapia de células madre está destinada a detener o revertir la progresión de la lesión miocárdica. Al aplicarse de forma inmediata tras el infarto agudo del miocardio, el objetivo terapéutico principal es salvar el miocardio amenazado para evitar una mayor expansión de la lesión y un remodelado negativo. En fases posteriores, cuando se ha instaurado una disfunción ventricular izquierda isquémica, el objetivo es revertir el remodelado desadaptativo y garantizar una mejora de la contractilidad<sup>221</sup>. El análisis de los resultados de los ensayos clínicos subraya la factibilidad y la seguridad de la terapia con células provenientes de la médula ósea y apunta a una mejoría modesta, aunque variable, de los parámetros funcionales de la recuperación, incluida la perfusión miocárdica y la capacidad contráctil en pacientes con infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca o isquemia miocárdica crónica<sup>222-224</sup>. De hecho, los resultados de los ensayos no son uniformes debido a la actual falta de estandarización y optimización de los protocolos de aislamiento y administración de las células. Además de la variabilidad entre los ensayos, cada vez se reconoce más que las características individuales de cada paciente son un factor determinante en la identificación del origen celular y el tipo de célula más apropiados<sup>225</sup>. Es por tanto éste un campo espereizador para el tratamiento de los pacientes con IC.

#### **7.4.6. Dispositivos de asistencia ventricular**

En los últimos años, tanto los dispositivos de asistencia ventricular izquierda como el corazón artificial han tenido un rápido progreso. Los pacientes con insuficiencia cardiaca terminal tienen mala calidad de vida y una tasa de mortalidad muy alta y son candidatos potenciales para la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI). Aunque el trasplante cardiaco (TxC) está asociado a índices altos de supervivencia a 1 y 10 años, la disponibilidad de órganos es escasa. Las mejoras técnicas y el éxito demostrado de los DAVI implantables han hecho de ellos una opción de tratamiento razonable para estos pacientes, bien como puente hacia el TxC, bien como terapia de destino. La selección de pacientes para un DAVI es crucial. La mayor parte de los pacientes están con soporte inotrópico continuo. No se debería considerar candidatos a los pacientes con disfunción renal, pulmonar o hepática grave ni a aquellos con infección activa o shock cardiogénico<sup>226, 227</sup>.

Recientemente se ha realizado un estudio como terapia de destino en 200 pacientes aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir un dispositivo de flujo continuo (HeartMate I) o un dispositivo pulsátil<sup>228</sup>. Los pacientes estaban en clase funcional IIIB/IV de la NYHA con una FEVI  $\geq 25\%$ . Uno de los criterios de inclusión del HEART MATE II fue un consumo máximo de  $VO_2 \leq 14$  ml/kg/min, pero los datos del intercambio gaseoso durante el ejercicio no suelen estar disponibles en la práctica clínica y pueden no ser concluyentes. El objetivo primario compuesto fue la ausencia de accidente cerebrovascular discapacitante o nueva intervención para reparar o reemplazar el dispositivo a los 2 años. Los objetivos secundarios incluían la supervivencia actuarial. La media de edad de los pacientes era 64 años y la FEVI media, del 17%. El objetivo primario se alcanzó en más pacientes con

dispositivo de flujo continuo (el 46 frente al 11%;  $p < 0,001$ ) cuya supervivencia actuarial a los 2 años fue mayor (el 58 frente al 24%;  $p = 0,008$ ). Otro reciente estudio, no controlado, examinó a 281 pacientes con dispositivo de flujo continuo implantado como puente hacia el TxC<sup>229</sup>. Tras 18 meses, 222 pacientes, el 79%, se sometieron a TxC, extracción del DAVI por recuperación cardíaca o necesidad de soporte continuado del DAVI<sup>230</sup>. El registro INTERMACS, una iniciativa avalada por los National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos, revela que en la práctica no se considera candidatos a un TxC en el momento de la implantación a un 10% de los pacientes que reciben un DAVI<sup>231</sup>.

#### **7.4.7 Trasplante cardíaco**

El trasplante cardíaco es el tratamiento aceptado para la IC terminal. Aunque no se han realizado estudios controlados, hay consenso en que el trasplante, comparado con el tratamiento convencional y siempre que se apliquen criterios adecuados de selección, aumenta significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio, la reincorporación a la vida laboral y la calidad de vida.

Los pacientes con síntomas graves de IC, un mal pronóstico y sin alternativa de tratamiento deben ser considerados para trasplante cardíaco. La introducción de nuevas técnicas y tratamientos farmacológicos más sofisticados ha modificado la importancia pronóstica de algunas variables utilizadas tradicionalmente para la identificación de los pacientes candidatos a trasplante ( $VO_2\text{máx}$ ). El paciente debe estar bien informado, motivado y emocionalmente estable y debe ser capaz de cumplir con un tratamiento médico intensivo.

Además de la escasez de donantes, el reto fundamental del trasplante cardíaco es la prevención del rechazo del injerto, que causa un gran porcentaje de

muerres durante el primer año del postoperatorio. Los resultados a largo plazo están limitados fundamentalmente por las consecuencias del tratamiento inmunosupresor indefinido (infección, hipertensión, insuficiencia renal, tumores y enfermedad coronaria). Se considerará el trasplante en pacientes con IC terminal que estén motivados, con síntomas graves, sin comorbilidad importante y sin otras alternativas de tratamiento. Entre las contraindicaciones se incluye: abuso de alcohol o drogas, falta de cooperación, enfermedad mental grave que no está adecuadamente controlada, cáncer tratado con remisión y menos de 5 años de seguimiento, enfermedad sistémica con afección multiorgánica, infección activa, insuficiencia renal significativa (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), resistencia vascular pulmonar elevada irreversible (6-9 unidades Wood y gradiente transpulmonar medio > 15 mmHg), complicaciones tromboembólicas recientes, úlcera péptica sin resolver, evidencia de afección hepática significativa y otras comorbilidades importantes con mal pronóstico<sup>232</sup>.

## **8. PROGRAMAS PARA EL MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

### **8.1. Aspectos fundamentales**

Los programas para el manejo de la IC son estrategias estructuradas y multidisciplinarias en las que se coordinan los distintos servicios sanitarios implicados en la administración de cuidados médicos a lo largo del curso de la enfermedad. Los equipos multidisciplinarios para el manejo de la IC incluyen personal de enfermería, cardiólogos, médicos de atención primaria, fisioterapeutas, dietistas, trabajadores sociales, psicólogos, farmacéuticos y geriatras, entre otros profesionales y servicios de salud. Los contenidos y la estructura de los



programas para el manejo de la IC varían considerablemente dependiendo del país y del contexto sanitario, y están diseñados para cubrir las necesidades locales específicas<sup>233</sup>.

Muchos programas están orientados a los pacientes hospitalizados con IC sintomática, ya que éstos tienen peor pronóstico y mayor riesgo de volver a ser ingresados. Es aconsejable programar una consulta ambulatoria al poco tiempo del alta para valorar el estado clínico del paciente, identificar objetivos y diseñar una estrategia efectiva de tratamiento. Aunque parece razonable asumir que un programa intensivo es más efectivo que uno menos intensivo, los estudios realizados no muestran una reducción clara de las tasas de ingresos con la aplicación de medidas intensivas<sup>234</sup>,<sup>235</sup>, mientras que los programas de intensidad baja comparados con el seguimiento no estructurado mejoran la supervivencia libre de eventos<sup>134, 236</sup>. Siempre que sea posible, los pacientes deben aprender a reconocer los síntomas y llevar a cabo medidas de autocontrol.

Para el ajuste de las dosis de tratamiento, en el que participa generalmente personal de enfermería, se debería seguir protocolos de dosificación y algoritmos de tratamiento<sup>237</sup>. Los programas de manejo pueden abarcar también a pacientes en los que se ha implantado algún dispositivo médico (TRC/DAI). Un mayor acceso al personal sanitario mediante el contacto telefónico diario con personal del equipo de IC proporciona seguridad al paciente y le brinda la oportunidad de resolver dudas respecto a síntomas, tratamiento, efectos secundarios y autocontrol. El contacto con el programa de manejo se puede empezar durante la hospitalización del paciente, cuando reciba el alta, durante las primeras semanas después del alta o en consulta solicitada por los servicios de atención primaria.

Los programas para el manejo de la IC deben incluir todos los elementos que aparecen resumidos en la tabla 7. La adecuada educación del paciente es un componente fundamental<sup>238, 239</sup>. El manejo a distancia, tema emergente en el amplio contexto de los programas de manejo de la IC, permite ofrecer cuidados individualizados a un número importante de personas que no tienen acceso a los programas tradicionales de salud<sup>240</sup>.

**Tabla 7.** Contenidos recomendados en los programas de manejo de la insuficiencia cardiaca.

---

Estrategia multidisciplinaria, normalmente a cargo de personal de enfermería en colaboración con el médico y personal relacionado
Primer contacto durante la hospitalización del paciente, seguimiento poco después del alta en consulta ambulatoria o en casa, apoyo telefónico, etc
Prestar especial atención al paciente sintomático y de alto riesgo
Mayor acceso a los cuidados médicos (teléfono, monitorización a distancia y seguimiento)
Facilitar el acceso a la atención médica durante episodios de descompensación
Optimización del manejo médico
Acceso a opciones avanzadas de tratamiento
Adecuada educación del paciente, con atención especial al cumplimiento del tratamiento y comportamientos de autocontrol
Participación del paciente en la monitorización de los síntomas y en el uso flexible de diuréticos
Apoyo psicosociológico a los pacientes, familia y/o cuidadores

---

## **8.2. Nivel de evidencia**

Varios metaanálisis, que incluyen a más de 8.000 pacientes, han evaluado el efecto de las medidas multidisciplinarias con seguimiento y educación del paciente, generalmente realizadas por personal de enfermería, combinadas con la optimización del tratamiento médico. Estos metaanálisis han mostrado que el

seguimiento, desde el domicilio del paciente o en un entorno sanitario, reduce significativamente el número de hospitalizaciones. La reducción del riesgo se situó entre el 16 y el 21%. También se observó una reducción significativa de la mortalidad<sup>241</sup>.

Un estudio multicéntrico importante en el que se evaluó el efecto de la educación del paciente y de un intenso programa de apoyo llevado a cabo por el equipo de enfermería de la unidad de IC, con frecuentes visitas al cardiólogo, no demostró una reducción en el objetivo compuesto primario de hospitalizaciones por IC y mortalidad<sup>235</sup>.

Los programas para el manejo de la IC suelen ser coste-efectivos porque reducen el número de reingresos hospitalarios y por la posibilidad de implementarlos con un presupuesto relativamente reducido<sup>30</sup>.

No se ha establecido un modelo óptimo de atención médica. Tanto el modelo de seguimiento basado en el domicilio del paciente como el desarrollado en un entorno médico son igualmente efectivos<sup>242</sup>. Las consultas cara a cara con personal de enfermería de la unidad de IC han mostrado importantes efectos en los resultados<sup>243</sup>. Es fundamental una evaluación adecuada de las condiciones y necesidades locales. Las ventajas y desventajas de cada uno de los modelos de atención aparecen resumidas en la tabla 8.

Un metaanálisis, en el que se compararon programas de atención basados fundamentalmente en contactos telefónicos frente a programas de atención presencial, demostró que éstos fueron más eficaces en la reducción del riesgo de mortalidad y reingresos por todas las causas<sup>30</sup>. Un metaanálisis posterior, sobre 14 ensayos clínicos y 4.264 pacientes en los que se utilizaron modelos sofisticados de manejo a distancia de la IC, demostró una reducción del 21 y el 20% en el riesgo

de reingresos por IC y en la mortalidad por todas las causas, respectivamente<sup>244</sup>, si bien en dos importante ensayos clínicos la telemonitorización en IC no ha mostrado beneficio clínico<sup>245, 246</sup>.

La organización de un programa para el manejo de la IC debe basarse en las necesidades del paciente, los recursos económicos, el personal disponible y las políticas sanitarias. Debido a que en Europa la administración de atención médica varía dependiendo del país, la estructura de la atención sanitaria debe adaptarse a las prioridades y las infraestructuras locales.

**Tabla 8.** Ventajas y desventajas de distintos modelos de seguimiento de la insuficiencia cardiaca. Tomado de Dickstein<sup>3</sup>

	Ventajas	Desventajas
<b>Consulta ambulatoria</b>	Experiencia del personal médico, instalaciones y equipos adecuados. Permite estudios diagnósticos y ajuste del tratamiento	Los pacientes no ambulatorios no pueden atender a la consulta ambulatoria de seguimiento
<b>Atención domiciliaria</b>	Acceso a pacientes inmovilizados. Evaluación más fiable de la adherencia al tratamiento, de las necesidades y capacidades del paciente en su domicilio. Conveniente para una visita de seguimiento al poco tiempo del alta	El traslado consume tiempo del equipo de IC. Se requiere transporte y equipos portátiles. La enfermería tiene que asumir responsabilidades visita médicas y puede tener dificultades para contactar al médico responsable
<b>Apoyo telefónico</b>	Bajo coste, ahorra tiempo y es conveniente tanto para el equipo de IC como para el paciente	Dificultad para valorar los síntomas y signos de insuficiencia cardiaca y no permite la realización de pruebas. Dificultad para proporcionar apoyo psicosocial, ajustar el tratamiento y educar al paciente
<b>Monitorización a distancia</b>	Proporciona información para tomar decisiones clínicas. Mayor demanda debido al aumento de la atención domiciliaria. Nuevos equipos y tecnología disponibles	Requiere aprendizaje sobre el manejo de los equipos. Consume tiempo del equipo de IC. Presenta dificultades para los pacientes con trastornos cognitivos. Se desconocen los parámetros y mediciones más útiles

## **OBJETIVOS**

La IC tal y como hemos dicho representa una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro mundo, con unos costes derivados de su asistencia muy elevados y crecientes.

Por ello, y orientados a mejorar el pronóstico de estos pacientes, se han desarrollado estrategias de asistencia al paciente con IC basadas en programas de atención específicos (programas de intervención, programas de prevención de reingresos, modelos de seguimiento de la IC)<sup>236, 238, 247-253</sup>. Varios estudios y metanálisis han analizado la eficacia de los programas de intervención, obteniéndose en la mayoría de ellos resultados favorables en términos de reducción de reingresos hospitalarios e incluso de mortalidad<sup>30, 254-259</sup>. Esto ha llevado a que en las guías de práctica clínica europeas se recomiende su instauración (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>3</sup>. Sin embargo, y de manera reciente son varios los ensayos clínicos y metaanálisis que han encontrado escasos o nulos beneficios derivados de su aplicación<sup>235, 260-267</sup>. A ello no cabe duda que contribuye la gran heterogeneidad en cuanto al tipo de intervenciones practicadas, contextos sanitarios en las que se aplican y diferentes características de los pacientes, datos todos ellos pobremente caracterizados limitando la validez de los metanálisis realizados así como la generalización de los resultados obtenidos en los diferentes estudios y su comparación. Esto contribuye también a explicar la falta o el limitado beneficio de estos programas, descritos en algunos ensayos clínicos.

Son pues necesarios nuevos estudios que comparen diferentes intervenciones, con una detallada descripción de las mismas así como del escenario en el que dichas intervenciones se realizan y el seguimiento al grupo control. El objetivo de nuestro estudio es comparar la eficacia de tres tipos diferentes de intervención de diferente

intensidad (seguimiento telefónico, domiciliario y hospitalario) entre sí y respecto al seguimiento habitual.

## **1.- OBJETIVO PRIMARIO**

El presente estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de tres programas de intervención de diferente intensidad sobre el paciente con IC, valorando su eficacia respecto al control y entre sí. El objetivo primario planteado para ello fue el combinado de mortalidad por cualquier causa e ingreso por IC.

## **2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Estudiar la eficacia de los diferentes programas de intervención en IC sobre:

- El análisis de cada uno de los componentes del objetivo primario por separado, esto es, mortalidad global e ingresos por IC.
- La mortalidad de origen cardiovascular.
- Los ingresos por otras causas cardiovasculares.
- El número de ingresos por IC por paciente y la duración de los mismos.
- Por su interés pronóstico, recogimos también información acerca de la adherencia al tratamiento en el seguimiento<sup>31</sup>.
- Análisis de resultados en función de presencia o no de función sistólica deprimida
- Análisis de resultados en pacientes mayores de 70 años

## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO**

Nuestro estudio es un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, unicéntrico (hospital terciario de referencia en el manejo de pacientes con IC), diseñado para comparar 3 tipos diferentes de intervención en pacientes con IC respecto al seguimiento habitual que estos pacientes realizan. Para el cálculo del tamaño muestral se atendió al número de eventos esperados teniendo en consideración los efectos descritos en la literatura por los tres tipos de programas en relación al grupo control<sup>238, 252, 268, 269</sup>. De esta manera, 208 pacientes fueron reclutados entre Enero de 2007 y Marzo de 2008. El comité ético hospitalario aprobó el protocolo de estudio obteniéndose consentimiento informado de todos los pacientes. Todos los pacientes incluidos habían sido ingresados con síntomas de IC, en clase funcional III a IV de la New York Heart Association (NYHA). El diagnóstico de IC se estableció conforme a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>3</sup>. Durante el ingreso se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos y ecocardiográficos así como en el seguimiento cuando se consideraron de interés. Durante la hospitalización los pacientes fueron aleatorizados mediante tabla de números aleatorios (aleatorización simple) a 1 de los 4 siguientes grupos: seguimiento domiciliario, seguimiento telefónico, seguimiento intensivo hospitalario o control.

## **2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Todos los pacientes ingresados por IC en nuestro Servicio en el intervalo de tiempo referido se consideraron elegibles para ser incluidos en el estudio.

Se excluyeron los pacientes con una etiología específica susceptible de corrección quirúrgica o percutánea en los 6 meses siguientes al alta, aquéllos en lista de espera de trasplante cardiaco, los que tuvieran una expectativa de vida inferior a 6 meses por una enfermedad grave concomitante, y los que no aceptaran participar en el estudio.

## **3. GRUPOS DE ESTUDIO**

### **3.1. Unidad de insuficiencia cardiaca**

Consistente en un seguimiento hospitalario estrecho con visitas al cardiólogo a los 15, 45, 90 y 180 días del alta. Durante estas visitas se valora la progresión clínica del paciente desde el alta, se le realiza una exploración física adecuada y se constata la adherencia al tratamiento prescrito, solicitándose las exploraciones complementarias que se estimen oportunas. Se hace hincapié en aspectos educacionales tanto sobre el paciente como en sus familiares: información acerca de la enfermedad, aspectos nutricionales, ingesta de alcohol, consumo de tabaco, actividad física, importancia de un control frecuente de constantes vitales, reconocimiento precoz de síntomas de alerta de descompensación, etc.). Cuando es necesario, se modifica el tratamiento titulando las dosis de beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), conforme a las recomendaciones expresadas en las guías de práctica clínica<sup>3</sup>.

### **3.2. Seguimiento telefónico**

La intervención en este caso consiste en una llamada telefónica realizada a los 15 días del alta por una enfermera con experiencia en el manejo de pacientes con IC. Durante la misma, de unos 15 minutos aproximados de duración, se discuten con el pacientes cuestiones de relevancia, tales como la abstinencia del alcohol o tabaco, la realización periódica de ejercicio físico, el reconocimiento de los síntomas de alerta de descompensación, la restricción de sodio, la importancia de la ingesta hídrica y el control de peso o la adherencia al tratamiento farmacológico prescrito.

### **3.3. Visita domiciliaria**

Consistente en una valoración domiciliaria del paciente a los 15 días del alta por un cardiólogo realizando una exploración completa del paciente, insistiendo a familiares y pacientes en los aspectos anteriormente mencionados y modificando el tratamiento de ser necesario.

### **3.4. Grupo control**

A los pacientes incluidos en el grupo control habitual se les dio al alta una serie de recomendaciones generales y la información habitual, recogándose en ellos los mismos datos que en los pacientes pertenecientes al grupo de intervención.

Con posterioridad al alta recibieron los cuidados rutinarios que en nuestra área se realizan a los pacientes ingresados por IC. Esto implica que al alta no fue programado en este grupo, seguimiento telefónico alguno o visitas médicas programadas, siendo derivados a su médico de atención primaria.

#### **4. PROTOCOLO DE ESTUDIO**

Como se ha expuesto, se incluyeron en el estudio un total de 208 pacientes que fueron aleatorizados mediante tabla de números aleatorios a uno de los cuatro grupos descritos con anterioridad.

Al final del periodo de inclusión, 52 pacientes pertenecían al grupo control y otros 52 a cada uno de los 3 grupos de intervención definidos.

En todos los pacientes del estudio se recogieron previamente al alta una serie de variables que se detallan a continuación:

- Variables demográficas:
  - Edad
  - Sexo
  - Domicilio
  - Teléfono de contacto
- Variables clínicas:
  - Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia.
  - Hábitos tóxicos: tabaquismo/consumo perjudicial de alcohol (según la definición de la OMS: más de 40 gr o 60 gr de alcohol diarios en mujeres y hombres respectivamente) actual o pasado
  - Antecedente de valvulopatía o cardiopatía isquémica
  - Grado funcional del paciente según la clasificación de la NYHA
  - Número de ingresos previos por insuficiencia cardiaca
  - Factores de riesgo cardiovascular, grado funcional, etiología de la insuficiencia cardiaca, ingresos previos por la misma.
  - Índice de Charlson.

- Variables analíticas:
  - Función renal e iones
  - AST/ALT, albúmina y estudio de coagulación básica
  - Hemograma
  - Glucosa y hemoglobina glicosilada
  - Perfil lipídico: Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos
  - Hormonas tiroideas
  - Hierro, transferrina y ferritina
  - BNP.
- Variables electrocardiográficos y ecocardiográficas:
  - Ritmo del paciente
  - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Tratamiento inotrope durante el ingreso y tratamiento domiciliario al alta especificando la dosis de los fármacos prescritos.

## **5.- SEGUIMIENTO Y RECOPIACIÓN DE DATOS**

Como se ha dicho, todos los pacientes fueron examinados al alta y al final del periodo de seguimiento. Éste fue programado mediante visita hospitalaria a los 12 meses del alta, si bien en algunos pacientes se prolongó hasta un máximo de 15 meses. Los datos de mortalidad y número de reingresos fueron recopilados de bases de datos hospitalarias, así como a partir de la información obtenida de la visita que acaeció al final del periodo de seguimiento. Las causas de mortalidad, razones de reingreso y fecha

de los eventos fueron adjudicadas por personal cegado en cuanto al grupo de aleatorización asignado.

### **5.1.- Definición de eventos**

- Muerte por cualquier causa
  
- Muerte por insuficiencia cardiaca: aquella en relación con el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.
  
- Muerte de origen cardiovascular: aquella de etiología cardiaca o vascular. En concreto se consideró como tal la muerte súbita, la muerte por progresión de la IC, la vinculada a un evento coronario o a un accidente cerebrovascular.
  
- Muerte de etiología no cardiovascular: exitus de etiología no relacionada con un evento cardiaco o vascular-
  
- Muerte súbita: aquella muerte que se produce dentro de la hora que sigue al primer síntoma.
  
- Ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca: estancia hospitalaria de al menos una noche debida a progresión de la sintomatología de la insuficiencia cardiaca o en clara relación con ella.
  
- Ingreso hospitalario por otra etiología: estancia hospitalaria de al menos una noche debida a otra etiología diferente a la insuficiencia cardiaca.
  
- Tratamiento realizado al final del periodo de seguimiento, especificando las dosis de los tratamientos prescritos.

## **6.- ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Para las variables continuas los datos fueron resumidos usando la media como medida de localización central y la desviación estándar como medida de dispersión. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes.

Se estudió el ajuste a la distribución normal de las variables cuantitativas mediante los test de Kolmogorov-Smirnoff y Shapiro-Wilk según correspondiese.

El grupo control y los diferentes grupos de intervención fueron comparados utilizando la prueba de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Para el análisis de las variables cuantitativas pertenecientes a más de dos grupos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis, según fueran paramétricas o no paramétricas, respectivamente. Todos los análisis fueron llevados de acuerdo al principio de intención de tratar.

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para los diferentes tiempos al evento, comparando los diferentes grupos mediante el test de los rangos logarítmicos. Para estimar el tamaño del efecto, se calcularon los hazard ratios (HR) y sus intervalos de confianza (IC) al 95% mediante un análisis univariante usando el modelo de regresión de Cox no ajustado. Adicionalmente se evaluará el impacto clínico de la intervención mediante el cálculo del número necesario de pacientes a tratar (NNT).  $P < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Aún con la limitación metodológica que supone, a la hora de realizar el análisis por subgrupos se consideró la realización de una agrupación de los pacientes aleatorizados a cualquiera de los tres grupos de intervención, siempre que no existiesen diferencias entre sus características basales. Con esta agrupación se pretende aumentar la potencia estadística del análisis a fin de poder establecer, con la precaución que dicha

limitación supone, si la aplicación de una intervención (sin poder identificar qué tipo) redundaría en un beneficio pronóstico respecto al seguimiento habitual.

Todo el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS<sup>®</sup> versión 15 (SPSS INC., Chicago, USA).



## **RESULTADOS**

# **1. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y RESULTADOS DE LA POBLACIÓN GLOBAL DEL ESTUDIO**

## **1.1. Demográficas**

Tras 15 meses un total de 208 pacientes fueron incluidos en el estudio. De estos 208 pacientes, 112 fueron varones (53,8%) y 96 mujeres (46,2%) siendo la edad media de esta serie global de  $73 \pm 10$  años, con un amplio rango que osciló desde los 37 a los 94 años.

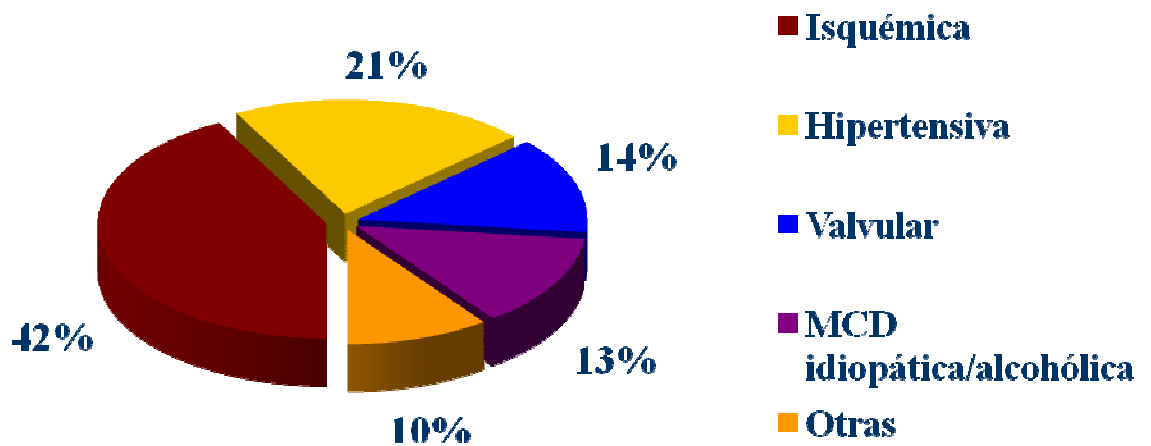
## **1.2. Antecedentes y etiología**

El factor de riesgo cardiovascular más frecuentemente encontrado en nuestra serie fue la hipertensión, que estaba presente en 158 pacientes (76%), seguido de la diabetes mellitus que se halló en 121 pacientes (58,2%) y en tercer lugar la dislipemia presente en 72 pacientes (34,6%).

En cuanto a hábitos tóxicos 22 pacientes (10,6%) eran fumadores activos en el momento de la inclusión, 57 pacientes (27,4%) eran ex fumadores y 129 (62%) no eran ni habían sido fumadores. En cuanto a la prevalencia de consumo perjudicial de alcohol, ésta fue del 8,7% (18 pacientes), 4 (1,9%) lo fueron en el pasado y 186 (89,4%) no se agruparon en ninguno de los dos grupos anteriores.

Del conjunto de pacientes, 82 (39,4%) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica con una prevalencia de infarto de miocardio del 30,3% (63 pacientes) y 37 pacientes (17,8%) padecían algún tipo de valvulopatía.

Como se muestra en la figura 2, la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en nuestra serie fue la cardiopatía isquemia presente en el 41,8% de los pacientes de la serie. La hipertensión fue la responsable en el 20,2% de los casos.



**Figura 2.** Etiología de la insuficiencia cardiaca en la serie global de pacientes

### 1.3. Clase funcional y FEVI

Para valorar la clase funcional utilizamos la clasificación de la New York Heart Association. La mayoría de pacientes presentaban un estado funcional avanzado (III-IV), con disnea a pequeños esfuerzos o en reposo (203 pacientes, 97,6%).

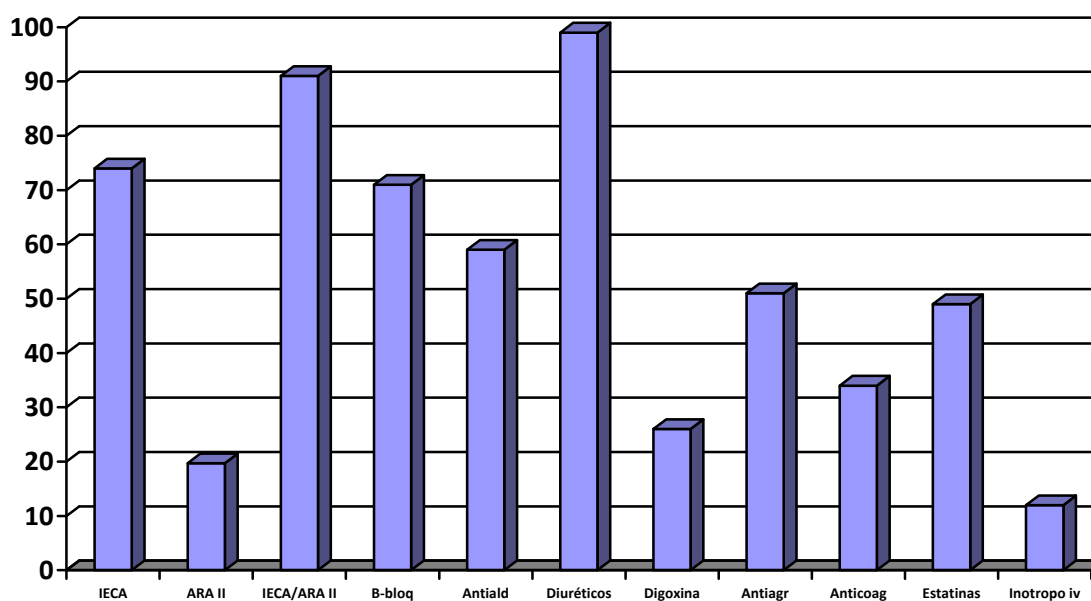
Presentaban el diagnóstico de insuficiencia cardiaca 116 pacientes (55,8%), habiendo ingresado por este motivo 55 pacientes (26,4%), siendo el número medio de ingresos por paciente en este grupo de  $1,89 \pm 1,50$ , con un amplio rango de 1 a 10 ingresos previos por insuficiencia cardiaca.

La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del  $45.5 \pm 16,4\%$  (mínima de 15% y máxima de 83%). 93 pacientes (44,7%) presentaron una función sistólica preservada, definida como una FEVI > 45%.

## 1.4. Tratamiento prescrito al alta

En la figura 3 se exponen los tratamientos prescritos a los pacientes tras recibir el alta hospitalaria.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con diuréticos, siendo la furosemida con el 89% de los casos, el diurético más empleado. El 74% de los pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y el 19,7% antagonistas de la angiotensina II (ARA II). La antialdosterónicos fueron prescritos en el 59,1% de los pacientes, correspondiendo el 75% a espironolactona y el 25% a eplerenona. Un 71,2% recibieron, ya en el momento de alta, tratamiento con betabloqueantes.



**Figura 3.** Tratamiento prescrito al alta en la serie global de pacientes

En la tabla 9 se recogen las dosis medias de los más importantes fármacos recibidos por estos pacientes al alta. Dentro del grupo de los IECA, el ramipril fue el más utilizado con una dosis media de  $5,4 \pm 3$  mg. Entre los betabloqueantes, el bisoprolol fue el más empleado seguido del carvedilol con un 52% y 46% respectivamente, con dosis medias relativamente elevadas teniendo en consideración que la mayoría de

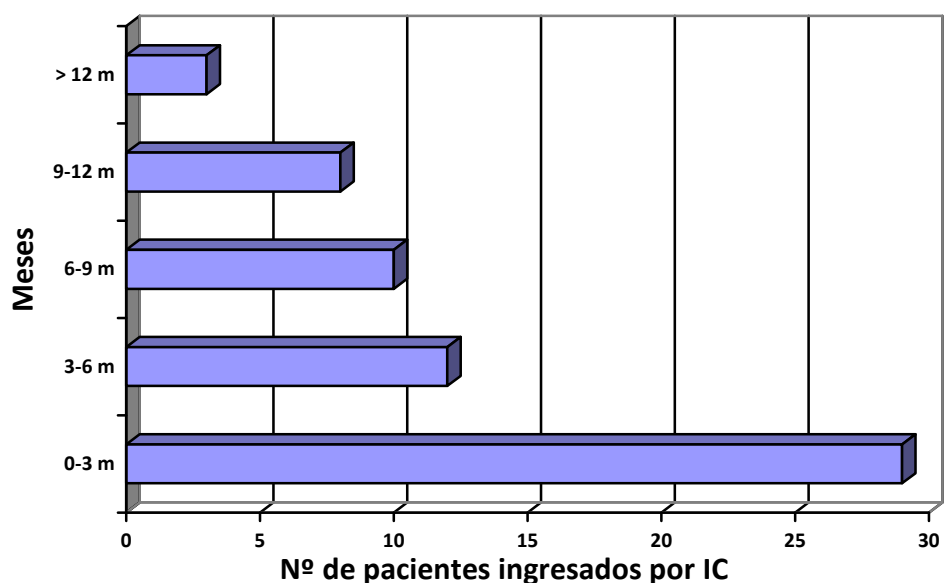
pacientes presentaban insuficiencia cardiaca severa y que acababan de comenzar el tratamiento con dichos fármacos.

**Tabla 9.** Dosis medias de los principales fármacos prescritos al alta

FÁRMACO	Dosis media (mg) $\pm$ desviación estandar
Ramipril	5,4 $\pm$ 3
Enalapril	15,5 $\pm$ 8,9
Carvedilol	16,4 $\pm$ 9,4
Bisoprolol	4,6 $\pm$ 3
Candesartán	17,1 $\pm$ 9
Losartan	52,5 $\pm$ 23,9
Furosemida	59,4 $\pm$ 25,6

### 1.5. Morbimortalidad global

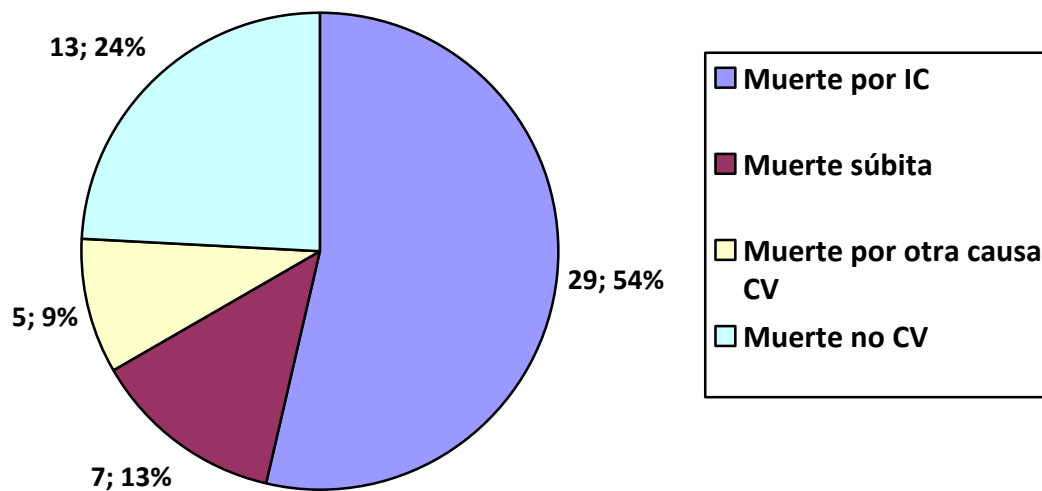
Tras un periodo medio de seguimiento de 10,5 $\pm$ 3,9 meses, 121 (58,2%) pacientes sufrieron al menos 1 ingreso hospitalario con 62 (29,8%) pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca y un número medio de ingresos por paciente de 0,6 $\pm$ 1,2 (rango: 0-8). De los ingresos por IC, casi la mitad lo hicieron en los primeros 3 meses tras el alta hospitalaria (29 pacientes, 46,8% del total de pacientes reingresados). Posteriormente, el número de reingresos cayó de manera que en el segundo trimestre pos alta ingresaron 12 pacientes (19,4%), mientras que en el resto de seguimiento se produjo el reingreso del 33,9% de pacientes restantes. Figura 4.



**Figura 4.** Cronología de los reingresos por insuficiencia cardiaca

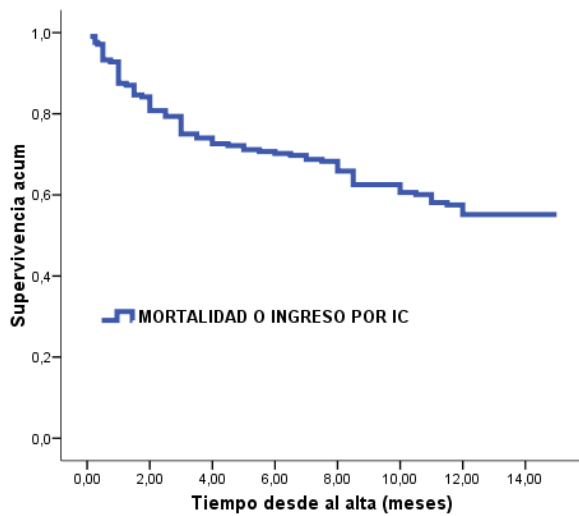
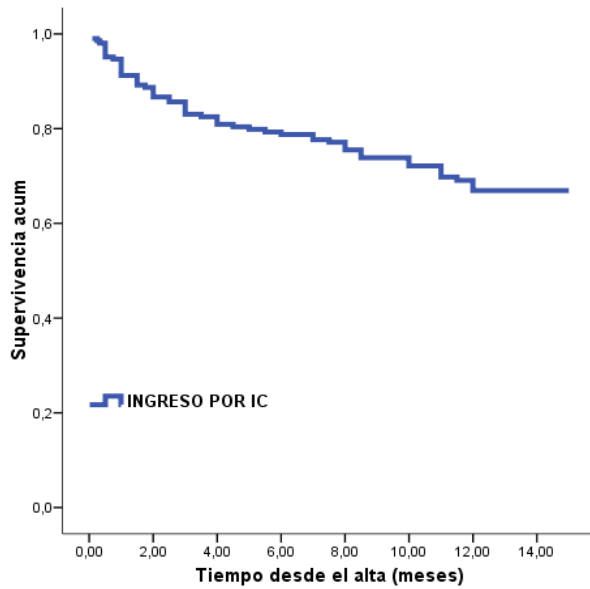
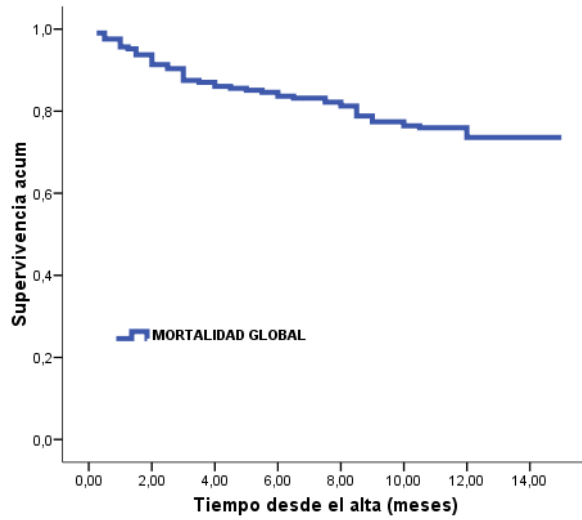
La tasa de reingresos por otras causas de origen cardiovascular y no cardiovascular fue ligeramente inferior. Así 30 pacientes (14,4%) ingresaron por causa cardiovascular diferente a la insuficiencia cardiaca, mientras que 39 (18,8%) el motivo de ingreso no respondió a causa cardiovascular alguna. De entre las patologías responsables de ingreso hospitalario por causa distinta a la insuficiencia cardiaca, los accidentes cerebrovasculares y la reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron las etiologías halladas con más frecuencia.

En cuanto a la mortalidad global, 54 pacientes (26%) murieron, la mayoría (41 pacientes) por causa cardiovascular, siendo la causa más frecuente de muerte en la serie global la muerte por insuficiencia cardiaca que aconteció en 29 pacientes. La mayoría de las muertes acontecieron en los 6 primeros meses de seguimiento (34 fallecimientos). En la figura 5 se exponen las diferentes causas de mortalidad observadas en el trabajo.



**Figura 5.** Distribución de mortalidad en la serie global

La tasa de eventos mayores, entiendo estos como el combinado de mortalidad e ingresos por IC fue del 44,2% (92 pacientes). En la figura 6 se representa las curvas de Kaplan Meyer para la supervivencia actuarial y la supervivencia libre de reingresos por insuficiencia cardiaca.



**Figura 6.** Curvas de Kaplan Meier para mortalidad global e ingresos por insuficiencia cardiaca y el evento combinado.



## **2. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE LOS DIFERENTE GRUPOS DE ESTUDIO**

### **2.1. Demográficas**

Como se comentó con anterioridad, los 208 pacientes fueron aleatorizados mediante tablas generadas por ordenador a 4 grupos: control, seguimiento hospitalario, telefónico o domiciliario. El número de enfermos asignados a cada grupo fue similar: 52 pacientes en cada uno de los cuatro grupos de aleatorización.

En la tabla 10 se resumen las características demográficas de los pacientes incluidos en los grupos de estudio.

No se registraron diferencias significativas en la edad o en la distribución por sexos en los diferentes grupos

### **2.2. Antecedentes y etiología**

Más de la mitad de los pacientes en los diferentes grupos tenían ya el diagnóstico de IC. Eran pacientes con elevado riesgo cardiovascular, con prevalencias elevadas y similares de HTA y DM. En cuanto a la etiología de la insuficiencia cardiaca, la proporción de pacientes afectados de las distintas patologías fue equiparable entre los dos grupos, siendo la cardiopatía isquémica la causa más frecuentemente encontrada, seguida de la cardiopatía hipertensiva.

La inmensa mayoría de pacientes en los distintos grupos presentaban una insuficiencia cardiaca en clase funcional III-IV de la NYHA.

En cuanto a la función del ventrículo izquierdo, tampoco encontramos diferencias significativas entre los grupos de estudio, con funciones ventriculares limítrofes en los diferentes grupos.

En la tabla 10 se recogen los principales aspectos relacionados con la situación clínica, la etiología y la historia cardiovascular previa.

**Tabla 10.** Características demográficas y clínicas del conjunto de pacientes así como de los diferentes grupos de aleatorización.

Características	Serie global (N=208)	Control (N=52)	Telefónico (N= 52)	Domicilio (N=52)	Hospitalario (N=52)	p <sup>a</sup>
Edad(años), media (DE)	73 ± 10,1	75 ± 9,5	72 ± 8,8	72 ± 12,2	73 ± 9,5	0,4
Varones, n (%)	112 (53,8)	32 (61,5)	27 (51,9)	25 (48,1)	28 (53,8)	0,6
IC crónica descompensada, n(%)	116 (55,8)	26 (50)	26 (50)	30 (57,7)	34 (65,4)	0,3
Ingresos previos por IC, n (%)	55 (26,4)	9 (17,3)	14 (26,9)	15 (28,8)	17 (32,7)	0,3
NYHA III-IV al ingreso, n (%)	203 (97,6)	50 (96,2)	51 (98,1)	52 (100)	50 (96,2)	0,5
FEVI<45%, n (%)	115 (55,3)	34 (65,4)	25 (48,1)	28 (54,9)	28 (54,9)	0,3
FEVI, media (DE)	45±16,4	43±14,2	46±20,3	46±16,4	46±14,9	0,7
BNP ingreso, media (DE)	897±744,5	881±607,8	997±867,5	915±774,2	781±696,3	0,6
Etiología						0,2
Isquémica, n (%)	87 (41,8)	28 (53,8)	27 (51,9)	18 (34,6)	14 (26,9)	
Hipertensiva, n (%)	42 (20,2)	10 (19,2)	9 (17,3)	13 (25,0)	10 (19,2)	
Valvular, n (%)	28 (13,5)	3 (5,7)	8 (15,3)	6 (11,5)	11 (21,1)	
Idiopática/alcohólica, n (%)	27 (13,0)	6 (11,5)	5 (9,6)	7 (13,5)	9 (17,3)	
Otras, n (%)	24 (11,5)	5 (9,6)	3 (5,7)	8 (15,3)	8 (15,3)	
Historia de comorbilidades						
C. isquémica previa, n(%)	82 (39,4)	23 (44,2)	26 (50)	17 (32,7)	16 (30,8)	0,1
Valvulopatía previa, n (%)	37 (17,8)	7 (13,5)	9 (17,3)	9 (17,3)	12 (23,1)	0,6
HTA, n (%)	158 (76)	40 (76,9)	40 (76,9)	43 (82,7)	35 (67,3)	0,3
Hiperlipemia, n (%)	72 (34,6)	19 (36,5)	18 (34,6)	22 (42,3)	13 (25)	0,3
Diabetes, n (%)	121 (58,2)	33 (63,5)	29 (55,8)	35 (67,3)	24 (46,2)	0,1
Anemia (Hb<12 g/dl), n (%)	100 (48,1)	23 (44,2)	29 (55,8)	28 (53,8)	20 (38,5)	0,3
CICr ,MDRD, media (DE)	54 ± 23,1	54 ± 26,9	51 ± 22,1	56 ± 21,5	54 ± 21,9	0,7
IAM previo, n (%)	63 (30,3)	18 (34,6)	22 (42,3)	12 (23,1)	11 (21,2)	0,1
EPOC, n (%)	57 (27,4)	15 (28,8)	18 (34,6)	9 (17,3)	15 (28,8)	0,2

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; CICr: aclaramiento de creatinina; MDRD: modification of diet in renal disease; EPOC: enfermedad pulmonary obstructiva crónica.

<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los cuatro grupos de aleatorización.

### **2.3. Tratamiento prescrito al alta**

En el tratamiento prescrito al alta no hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de aleatorización (Figura 7).

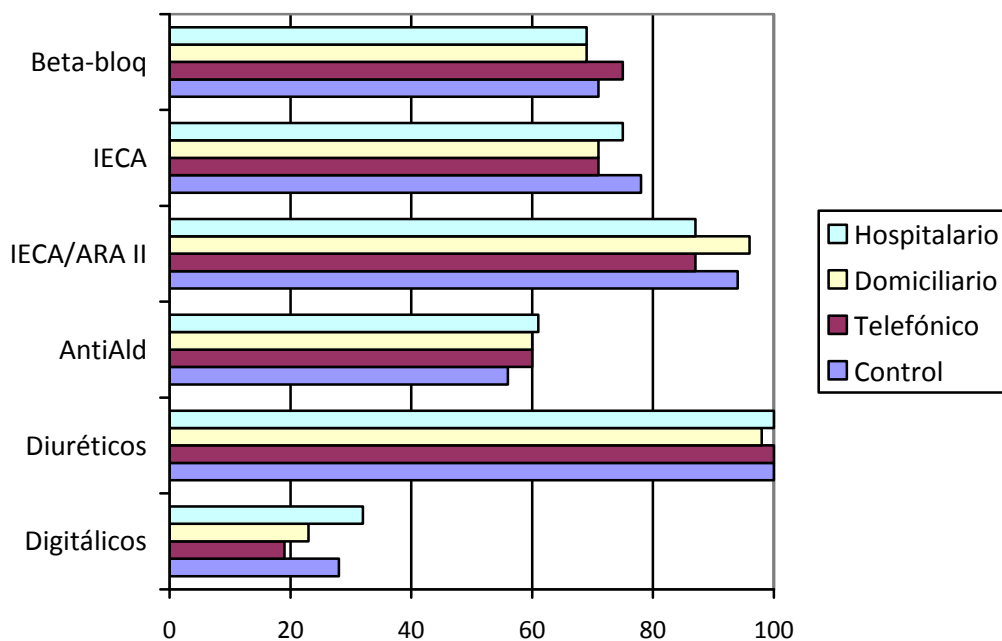
Todos los pacientes recibieron tratamiento con diuréticos, fundamentalmente furosemida, prescrita en torno al 90% de los enfermos. Más de la mitad de pacientes recibieron tratamiento con altialdosterónicos, fundamentalmente espironolactona.

En cuanto al tratamiento beta bloqueante, estos se prescribieron al alta aproximadamente en el 70% de los pacientes, siendo empleados con frecuencias similares carvedilol y bisoprolol, los dos beta bloqueantes que con mayor frecuencia se utilizaron, sin que se registrasen diferencias en cuanto al tipo de fármaco empleado entre los diferentes grupos.

Finalmente el porcentaje de IECA o ARA II fue similar entre todos los grupos. En lo que respecta al empleo de tratamiento con IECA al alta, los porcentajes fueron similares a los de betabloqueantes, ocupando dos terceras partes de las prescripciones ramipril siendo enalapril empleado en el resto de pacientes. En cuanto a ARA II los dos más empleados a partes iguales fueron candesartán y losartán. Tampoco se registraron diferencias entre los grupos en lo que respecta al tipo de fármaco dentro de cada grupo farmacológico.

En la tabla 11 se muestran las dosis medias de los principales fármacos prescritos al alta. Como se puede observar, no hubo diferencias entre los pacientes del grupo control e intervención, siendo similar la dosis recibida en los diferentes grupos.

**Figura 7.** Tratamiento prescrito al alta. Comparación entre los grupos de estudio.



Tratamiento	Serie global (N=208)	Control (N=52)	Telefónico (N= 52)	Domicilio (N=52)	Hospitalario (N=52)	p <sup>a</sup>
IECA al alta, n (%)	154 (74)	41 (78,8)	37 (71,2)	37 (71,2)	39 (75)	0,8
Beta-bloqueantes al alta, n (%)	148 (71,2)	37 (71,2)	39 (75)	36 (69,2)	36 (69,2)	0,9
IECA o ARA II al alta, n (%)	189 (91)	49 (94)	45 (87)	50 (96)	45 (87)	0,2
Antialdosterónicos al alta, n(%)	123 (59,1)	29 (55,8)	31 (59,6)	31 (59,6)	32 (61,5)	0,9
Digoxina al alta, n (%)	54 (26)	15 (28,8)	10 (19,2)	12 (23,1)	17 (32,7)	0,4
Diurético al alta, n (%)	207 (99,5)	52 (100)	52 (100)	51 (98,1)	52 (100)	0,4

<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los cuatro grupos de aleatorización.

**Tabla 11.** Dosis media de los principales fármacos prescritos al alta. Comparación entre los grupos.

Tratamiento*	Control (N=52)	Telefónico (N= 52)	Domicilio (N=52)	Hospitalario (N=52)	p <sup>a</sup>
Ramipril	4,5±2,4	6,7±2,8	5,5±3,3	5,2±3,4	0,41
Enalapril	16,9±11,9	16±5,2	13,5±8,5	15±6,7	0,38
Carvedilol	16,9±11,2	15,6±7,6	16,7±8,3	16,6±11	0,53
Bisoprolol	3,8±2,5	4,5±2,8	5,8±2,8	4,6±3,6	0,19
Candesartán	12±4,6	20±12	17,7±8,2	32	
Losartan	66,6±25,8	75±35,4	45,8±22,8	47,5±33	
Furosemida	61,2±27,2	57,5±25,9	62,2±26,4	56,5±24,7	0,45

\*Dosis media (mg) ± desviación estándar

<sup>a</sup>Nivel de significación para la comparación entre los cuatro grupos de aleatorización.

## 2.4. Tratamiento al finalizar el estudio

Como se dijo con anterioridad se sometieron los pacientes incluidos en el estudio a diferentes regímenes de seguimiento, en los que se procuró optimizar el tratamiento médico al máximo.

Al finalizar el estudio, se recogieron las modificaciones experimentadas en el tratamiento, comparándose el tipo y dosis de los principales fármacos recibidos por los diferentes grupos de aleatorización (Tabla 12 y 13)

No se registraron diferencias entre los diferentes grupos de aleatorización en lo que respecta al uso de los principales fármacos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, siendo en el grupo control del 83,3% y 70% para IECA o ARA

II y beta bloqueantes, respectivamente. Similares tasas se obtuvieron en los grupos de intervención domiciliaria (94,1% y 73,5%), telefónica (84,1% y 57,9%) y hospitalaria (97,1% y 61,8%).

De la misma manera, las dosis de los principales fármacos empleados en los pacientes de los diferentes grupos fueron similares. Así para ramipril y carvedilol, las dosis medias empleadas en el grupo control fueron de  $5\pm 2,6$  mg/día y  $21\pm 15,6$  mg/día, respectivamente. Similares tasas se obtuvieron en los grupos de intervención domiciliaria ( $5,8\pm 3,1$  mg/día y  $16,2\pm 13,1$  mg/día), telefónica ( $6,3\pm 3$  mg/día y  $13,1\pm 5,9$  mg/día) y hospitalaria ( $4,7\pm 3,1$  mg/día y  $21,5\pm 12,9$  mg/día).

**Tabla 12.** Tratamiento farmacológico empleado al final del periodo de seguimiento

Tratamiento	Control (N=34)	Telefónico (N= 41)	Domicilio (N=41)	Hospitalario (N=38)	p <sup>a</sup>
IECA, n (%)	20 (59)	24 (57,9)	27 (64,7)	31 (82,4)	0,1
Beta-bloqueantes, n (%)	24 (70)	24 (57,9)	30 (73,5)	24 (61,8)	0,5
IECA o ARA II, n (%)	28 (83,3)	34 (84,2)	39 (94,1)	37 (97,1)	0,2
Antialdosterónicos, n (%)	16 (46,6)	24 (57,9)	25 (61,7)	26 (67,6)	0,5
Digoxina, n (%)	8 (23,3)	10 (23,6)	12 (29,4)	13 (35,3)	0,4
Diurético, n (%)	31 (90)	38 (92)	39 (94)	38 (100)	0,4

<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los cuatro grupos de aleatorización.

**Tabla 13.** Dosis de los principales fármacos empleados al final del periodo de seguimiento

Tratamiento*	Control (N=34)	Telefónico (N= 41)	Domicilio (N=41)	Hospitalario (N=38)	p <sup>a</sup>
Ramipril	5±2,6	6,3±3	5,8±3,1	4,7±3,1	0,3
Enalapril	17,5±8,8	17±2,7	10±6,2	20±8,2	0,2
Carvedilol	21±15.6	13,1±5,9	16,2±13,1	21,5±12,9	0,4
Bisoprolol	5.4±2,8	8,8±7,2	6,3±2,3	6,9±3	0,3

\*Dosis media (mg) ± desviación estándar

<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los cuatro grupos de aleatorización.

## 2.5. Resultados comparativos entre los diferentes grupos

### 2.5.1. Mortalidad global e ingresos por insuficiencia cardiaca

A la media de seguimiento de 10,8±3,9 meses, 86 de los 208 pacientes (41,3%) alcanzaron el objetivo primario (muerte u hospitalización por IC): 20 pacientes (38,5%) en el grupo control, 19 pacientes (36,5%) en el de seguimiento telefónico, 24 pacientes (46,2%) en el de domicilio y 23 pacientes (44,2%) en el grupo de seguimiento hospitalario intensivo.

Al comparar las curvas de supervivencia para este evento combinado no se registraron diferencias entre los diferentes grupos, mostrando el análisis univariante HR de 1.11 (IC 95%, 0.59-2.08; p=0.79), 1.27 (IC 95%, 0.69-2.33; p=0.78) y 1.33 (IC al 95%, 0.73-2.43; p=0.79) para el objetivo compuesto de muerte e ingreso por IC en el



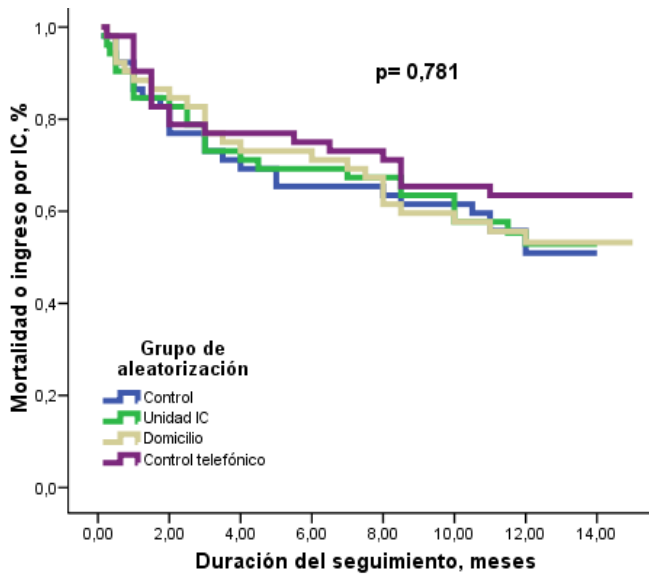
grupo de seguimiento telefónico, domiciliario y hospitalario respecto al grupo control (Figura 8).

La mortalidad global de la serie fue del 25,4%, en el grupo control fue del 33,3% y del 25,5%, 21,2% y 21,6% en los grupos de seguimiento hospitalario, domiciliario y telefónico, respectivamente. Las reducciones del 7,8%, 12,1% y 11,8% de la mortalidad global en los grupos de intervención hospitalaria, domiciliaria y telefónica respecto al control, no fueron estadísticamente significativas con HR de 1.66 (IC 95%, 0.78-3.55;  $p=0.45$ ), 1.16 (IC 95%, 0.52-2.60;  $p=0.48$ ) y 0.98 (IC 95%, 0.43-2.27;  $p=0.48$ ) para los tres grupos de intervención citados (Figura 9)

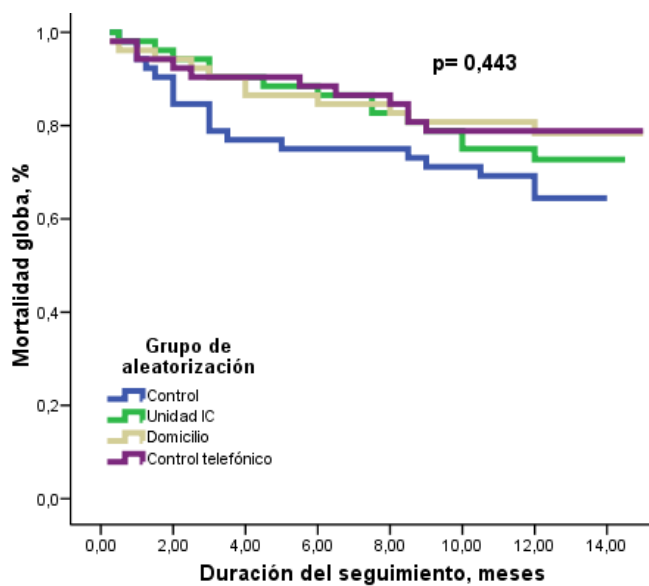
En cuanto a los ingresos por insuficiencia cardiaca, al final del periodo de seguimiento 62 pacientes (29,8%) habían presentado un ingreso por insuficiencia cardiaca. No se registraron diferencias entre los porcentajes de hospitalización por IC o entre los diferentes grupos de aleatorización (Tabla 14), observándose una tendencia a una mayor tasa de ingresos por IC el grupo de seguimiento intensivo hospitalario (38,5% vs 26,9%, 21,2%, 32,7% para el grupo control, telefónico y domiciliario, respectivamente;  $p=0,25$ , figura 10).

Considerando un seguimiento global acumulado de 184,06 años, con un número total de 203 hospitalizaciones durante el mismo, la incidencia de hospitalización fue de 0.97 ingresos por paciente-año, sin que se encontraran diferencias en el número de ingresos por insuficiencia cardiaca entre los diferentes grupos, aunque con una tendencia a una mayor tasa de ingresos por insuficiencia cardiaca en el grupo hospitalario (0,74 ingresos por IC y paciente-año frente a 0,56, 0,41 y 0,61 en el grupo control, telefónico y domiciliario, respectivamente). Tampoco se registraron diferencias en cuanto a la duración media de los ingresos aunque también se observó una tendencia a una duración menor de la estancia en el grupo de seguimiento hospitalario ( $5,1\pm 12,7$

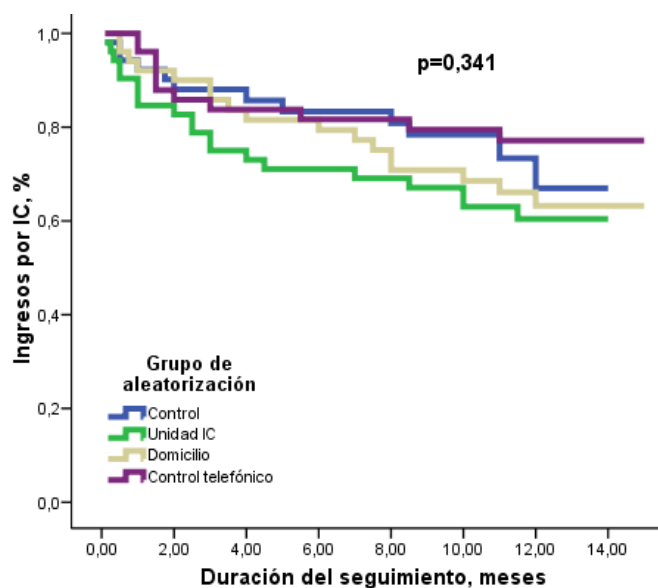
días frente a  $6,5 \pm 16,9$ ,  $6,5 \pm 11,6$ ,  $7,1 \pm 17$  días en el grupo control, telefónico y domiciliario, respectivamente).



**Figura 8.** Curva de Kaplan-Meier para el objetivo principal de estudio (mortalidad o ingreso por insuficiencia cardiaca)



**Figura 9.** Curva de Kaplan-Meier para la mortalidad por cualquier causa.



**Figura 10.** Curva de Kaplan-Meyer para ingreso por insuficiencia cardiaca.

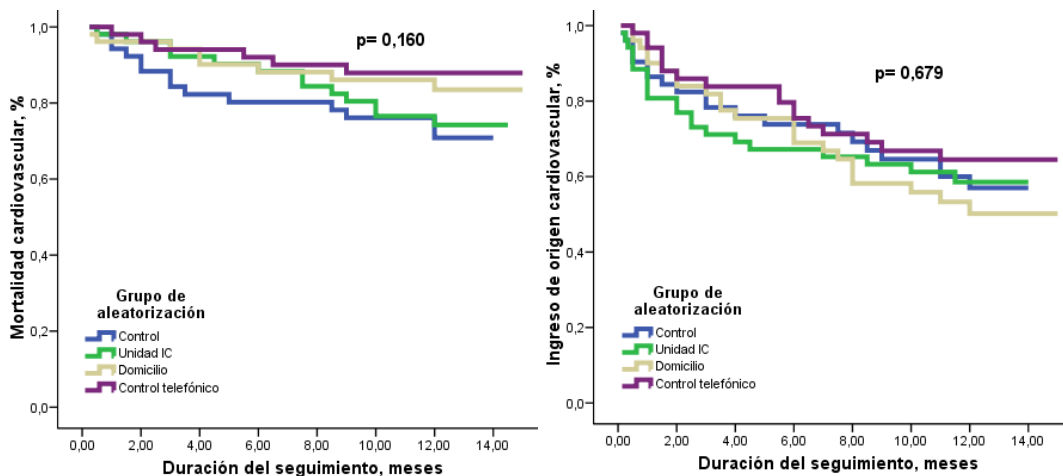
**Tabla 14.** Resultados de mortalidad global/ingreso por insuficiencia cardiaca obtenidos de acuerdo al grupo de aleatorización.

Resultados	Control (N=52)	Telefónico (N= 52)	Domicilio (N=52)	Hospitalario (N=52)	p
Muerte o ingreso IC, n (%)	20 (38,5)	19 (36,5)	24 (46,2)	23 (44,2)	0,7
Ingreso por IC, n (%)	14 (26,9)	11 (21,2)	17 (32,7)	20 (38,5)	0,3
Mortalidad de cualquier causa, n (%)	17 (32,7)	11 (21,2)	11 (21,2)	13 (25)	0,5
Número de ingresos por IC por paciente-año	0,6	0,4	0,6	0,7	0,6
Duración hospitalización por IC, días (media; DE)	6,5 (16,9)	6,5 (11,6)	7,1 (17)	5,1 (12,7)	0,6

IC: insuficiencia cardiaca. CV: cardiovascular. DE: desviación estándar

## 2.5.2. Mortalidad e ingresos de origen cardiovascular

La mortalidad por causa cardiovascular de la serie fue del 19,7%, sin registrarse diferencias estadísticas entre los diferentes grupos de aleatorización. En cuanto a los ingresos de causa cardiovascular, al final del periodo de seguimiento 81 pacientes (38,9%) habían presentado un ingreso de causa cardiovascular (figura 11). No se registraron diferencias entre los porcentajes de hospitalización cardiovascular entre los diferentes grupos de aleatorización. Tampoco se registraron diferencias en cuanto a la duración media de los ingresos aunque también se observó una tendencia a una duración menor de la estancia en el grupo de seguimiento hospitalario. (Tabla 15),



**Figura 11.** Curvas de Kaplan-Meyer para la mortalidad cardiovascular (izda.) e ingresos de origen cardiovascular (dcha.).

**Tabla 15.** Resultados de mortalidad e ingreso de causa cardiovascular obtenidos de acuerdo al grupo de aleatorización.

Resultados	Control (N=52)	Telefónico (N= 52)	Domicilio (N=52)	Hospitalario (N=52)	p
Muerte CV, n (%)	14 (26,9)	6 (11,5)	8 (15,4)	12 (23,1)	0,2
Ingreso CV, n (%)	20 (38,5)	17 (32,7)	23 (44,2)	21 (40,4)	0,7
Número de ingresos CV por paciente-año	0,8	0,6	0,9	0,8	0,8
Duración hospitalización CV, días (media; DE)	10,7 (22,2)	6,7 (3,5)	9,0 (17,4)	6,7 (11,1)	0,6

IC: insuficiencia cardíaca. CV: cardiovascular. DE: desviación estándar

### 2.5.3. Calidad de vida y clase funcional

En cuanto a la clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association, del total de enfermos vivos al finalizar el seguimiento clínico, 123 pacientes (78,8%) se encontraban en GF I-II, mientras que 33 (21,2%) en GF III-IV. No se registraron diferencias entre los diferentes grupos de aleatorización en lo que respecta al GF de los pacientes. (Tabla 16)

**Tabla 16.** Clase funcional de la NYHA al final del seguimiento en los diferentes grupos.

	Control	Telefónico	Domicilio	Hospitalario	P
GF I-II n, (%)	26 (76,5)	34 (82,9)	33 (80,5)	30 (78,9)	0,91
GF III-IV n, (%)	8 (23,5)	7 (17,1)	8 (19,5)	8 (21,1)	

### **3. RESULTADOS POR SUBGRUPOS**

Analizamos a continuación si el efecto de la aplicación de un programa de intervención presenta beneficios en cuanto a los objetivos considerados, en dos importantes subgrupos de pacientes desde el punto de vista pronóstico: mayores de 70 años y pacientes con disfunción ventricular.

Como se comentó en la metodología, la reducción del tamaño muestral que implica el análisis por subgrupos afecta la potencia estadística de dicho análisis. Esto nos ha llevado a agrupar los sujetos sometidos a intervención, dada la ausencia de diferencias entre las características basales de los mismos, que se analizan respecto al grupo control en cada uno de los subgrupos a estudio. Dicha agrupación pretende aumentar la potencia estadística del análisis a fin de poder establecer, con la precaución que dicha limitación supone, si la aplicación de una intervención (sin poder identificar qué tipo) redundaría en un beneficio pronóstico respecto al seguimiento habitual.

### **3.1. Mayores de 70 años**

#### **3.1.1. Características basales**

De los 208 pacientes incluidos en el estudio, 141 (67,8%) tenían 70 años o más. De entre ellos 39 pertenecían al grupo control y 102 al grupo combinado de intervención, con una edad media de  $79,2 \pm 6,2$  años y  $78,6 \pm 4,9$  años, respectivamente ( $p=0,53$ ). Ambos grupos eran homogéneos en todas las características clínicas basales (Tabla 17)

El tratamiento prescrito al alta fue similar en ambos grupos. El 100% de los pacientes recibieron tratamiento diurético alta. De manera aproximada, dos terceras partes recibieron betabloqueantes mientras algo más de la mitad fármacos antialdosterónicos. A más del 90% de pacientes se les prescribió al alta IECA o ARA II (Tabla 18)

En cuanto al tratamiento final recibido por los enfermos, destaca la tendencia a un menor porcentaje de pacientes bajo tratamiento con IECA o ARA II en el grupo control. Esto se debió a un importante descenso en dicho grupo del porcentaje de pacientes con IECA o ARA II, pasando del 92,3% al alta al 78,9% al final del periodo de seguimiento. No ocurrió lo mismo en el grupo de intervención donde dicho porcentaje no se modificó significativamente (90,2% alta frente a 93,3% al seguimiento). Con respecto al resto de fármacos no se encontraron diferencias significativas intergrupos (Tabla 19).

**Tabla 17.** Características clínicas basales de los pacientes mayores de 70 años. Comparación entre los dos grupos de análisis.

Características	Control (N=39)	Intervención (N=102)	p <sup>a</sup>
Edad(años), media (DE)	79 ± 6,2	79 ± 4,9	0,5
Varones, n (%)	22 (56,4)	44 (43,1)	0,1
IC crónica descompensada, n(%)	21 (53,8)	65 (63,7)	0,3
Ingresos previos por IC, n (%)	9 (23,1)	31 (30,4)	0,4
NYHA III-IV al ingreso, n (%)	37 (94,9)	99 (97,1)	0,5
FEVI<45%, n (%)	24 (61,5)	50 (49)	0,2
FEVI, media (DE)	43±14,2	46±14,9	0,7
BNP ingreso, media (DE)	881±607,8	781±696,3	0,6
Etiología			0,3
Isquémica, n (%)	24 (61,5)	43 (42,2)	
Hipertensiva, n (%)	7 (17,9)	25 (24,5)	
Valvular, n (%)	3 (7,7)	16 (15,7)	
Idiopática/alcohólica, n (%)	2 (5,1)	9 (8,8)	
Otras, n (%)	3 (7,7)	3 (7,7)	
Historia de comorbilidades			
C. isquémica previa, n(%)	19 (48,7)	42 (41,2)	0,4
Valvulopatía previa, n (%)	6 (15,4)	20 (19,6)	0,6
HTA, n (%)	30 (76,9)	81 (79,4)	0,7
Hiperlipemia, n (%)	12 (30,8)	35 (34,3)	0,7
Diabetes, n (%)	24 (61,5)	60 (58,8)	0,7
Anemia (Hb<12 g/dl), n (%)	22 (56,4)	54 (52,9)	0,7
ClCr ,MDRD, media (DE)	54 ± 26,9	54 ± 21,9	0,7
EPOC, n (%)	12 (30,8)	25 (24,5)	0,5

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; ClCr: aclaramiento de creatinina; MDRD: modification of diet in renal disease; EPOC: enfermedad pulmonary obstructiva crónica.

<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los cuatro grupos de aleatorización.



**Tabla 18.** Tratamiento farmacológico empleado al alta hospitalaria

Tratamiento	Control (N=39)	Intervención (N=102)	p <sup>a</sup>
IECA, n (%)	29 (74,4)	73 (71,6)	0,7
Beta-bloqueantes, n (%)	25 (64,1)	70 (68,6)	0,5
IECA o ARA II, n (%)	36 (92,3)	92 (90,2)	0,7
Antialdosterónicos, n (%)	22 (56,4)	59 (57,8)	0,8
Digoxina, n (%)	10 (25,6)	21 (20,6)	0,5
Diurético, n (%)	39 (100)	102 (100)	

<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los cuatro grupos de aleatorización.

**Tabla 19.** Tratamiento farmacológico empleado al final del periodo de seguimiento

Tratamiento	Control (N=19)	Intervención (N=60)	p <sup>a</sup>
IECA, n (%)	11 (57,9)	42 (70)	0,3
Beta-bloqueantes, n (%)	12 (63,2)	35 (58,3)	0,7
IECA o ARA II, n (%)	15 (78,9)	56 (93,3)	0,07
Antialdosterónicos, n (%)	8 (42,1)	37 (61,6)	0,1
Digoxina, n (%)	4 (21,1)	19 (31,6)	0,3
Diurético, n (%)	17 (89,5)	59 (98,3)	0,1

### 3.1.2. Morbimortalidad global y cardiovascular

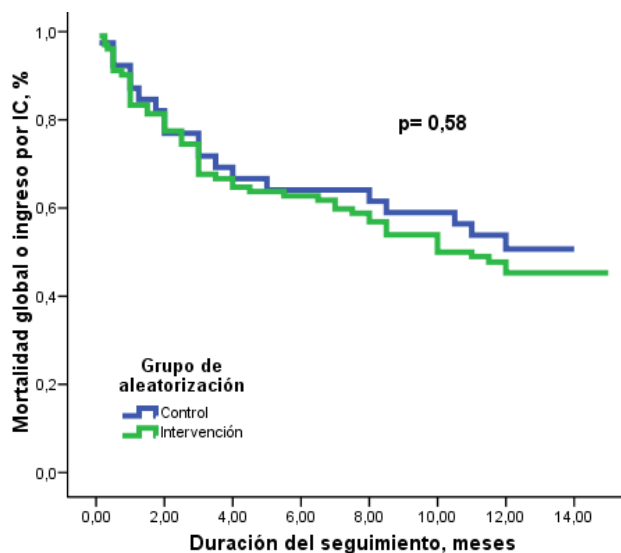
A la media de seguimiento de  $10,8 \pm 3,9$  meses, 74 de los 141 pacientes (52,5%) alcanzaron el objetivo primario (muerte u hospitalización por IC): 19 pacientes (48,7%) en el grupo control, 55 pacientes (53,9%) en el grupo combinado de intervención. Al comparar las curvas de supervivencia para este evento combinado no se registraron diferencias entre los dos grupos (Figura 12).

La mortalidad global al final del periodo de seguimiento en el grupo de pacientes de 70 años o más fue del 34,8% (49 pacientes). En el grupo control fue del 43,6% y del 31,4% en el de intervención. La reducción del 12,2% de mortalidad en el grupo de intervención no alcanzó la significación estadística con HR de 0,64 (IC 95%, 0,36-1,2;  $p=0,14$ ). Figura 13.

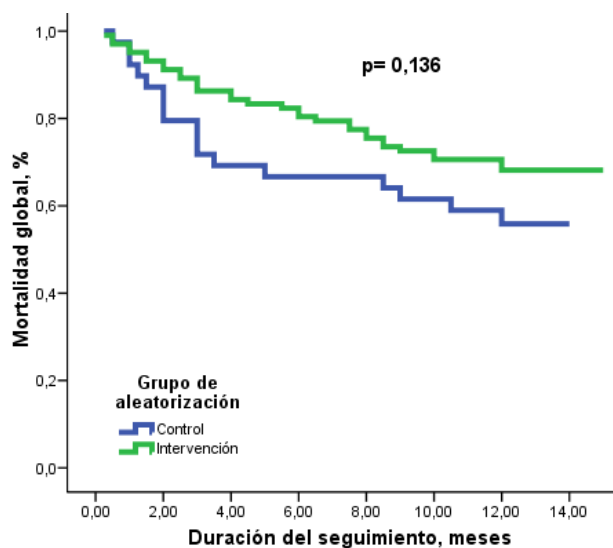
En cuanto a los ingresos por insuficiencia cardiaca, al final del periodo de seguimiento 47 pacientes (33,3%) habían presentado un ingreso por insuficiencia cardiaca. Se observó un aumento en la tasa de ingresos por IC en el grupo combinado de intervención (20,8% vs 38,2% para el grupo control y de intervención respectivamente;  $p=0,046$ , figura 3), con una duración de los mismos menor en el grupo combinado de intervención ( $2,9 \pm 7$  y  $7,8 \pm 15,8$  días en el grupo de intervención y control respectivamente,  $p=0,012$ ). Figura 14.

La mortalidad por causa cardiovascular de la serie fue del 27,7%, sin registrarse diferencias estadísticas entre los diferentes grupos de aleatorización (33,3% frente al 25,5% en los grupos control e intervención,  $p=0,35$ ). No se registraron diferencias entre los porcentajes de hospitalización cardiovascular entre los dos grupos (20,5% frente al 11,8% en los grupos control e intervención,  $p=0,18$ ). Tampoco se registraron diferencias en cuanto a la duración media de los ingresos de origen cardiovascular

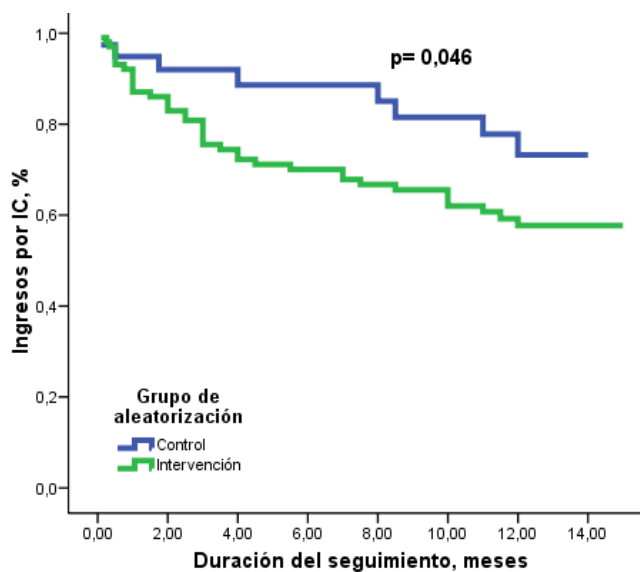
( $7,3 \pm 15,9$  y  $8,8 \pm 16,2$  días en el grupo de control e intervención respectivamente,  $p=0,61$ ).



**Figura 12.** Curva de Kaplan-Meier para el objetivo principal de estudio (mortalidad o ingreso por insuficiencia cardiaca) en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años.



**Figura 13.** Curva de Kaplan-Meier para la mortalidad por cualquier causa en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años.



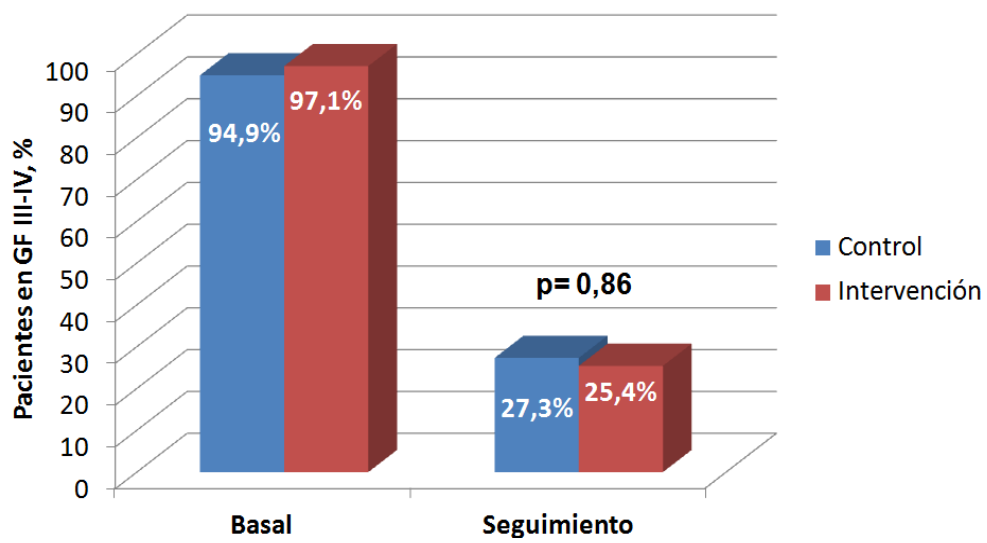
**Figura 14.** Curva de Kaplan-Meier para ingreso por insuficiencia cardiaca en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años.

### 3.1.3. Calidad de vida y clase funcional

En cuanto a la clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association, del total de enfermos vivos al finalizar el seguimiento clínico, 123 pacientes (78,8%) se encontraban en GF I-II, mientras que 33 (21,2%) en GF III-IV. No se registraron diferencias entre los dos grupos en lo que respecta al GF de los pacientes. (Tabla 20/Figura 14)

**Tabla 20.** Clase funcional de la NYHA al final del seguimiento en los diferentes grupos.

	Control (N=22)	Intervención (N=71)	P
GF I-II n, (%)	16 (72,7)	53 (74,6)	0,86
GF III-IV n, (%)	6 (27,3)	18 (25,4)	



**Figura 14.** Pacientes en GF III-IV NYHA al inicio y al final del seguimiento en los diferentes grupos en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años.

## **3.2. Insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida**

Se consideró una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 45%, como punto de corte para la definición de disfunción sistólica.

### **3.2.1. Características basales**

De los 208 pacientes incluidos en el estudio, 115 (55,3%) tenían una FEVI < 45%. La edad media de estos pacientes fue de  $72 \pm 11$  años, siendo el 36% de los mismos mujeres. La FEVI media fue del  $33 \pm 8\%$  y el BNP al ingreso de  $1003 \pm 760$  pg/ml. La isquemia explicó la insuficiencia cardiaca en el 50% de los pacientes de la serie mientras que la miocardiopatía dilatada idiopática/alcohólica fue la responsable del 24% de los casos. Las características demográficas y clínicas de los grupos control e intervención fueron comparables, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (Tabla 21).

El tratamiento prescrito al alta también fue similar en ambos grupos. El 100% de los pacientes recibieron tratamiento diurético alta. De manera aproximada, más del 80% de los pacientes recibieron betabloqueantes en tanto que casi el 75% fármacos antialdosterónicos. A más del 90% de pacientes se les prescribió al alta IECA o ARA II (Tabla 22)

En cuanto al tratamiento final recibido por los enfermos, tampoco se hallaron diferencias entre los tratamientos recibidos por ambos grupos de pacientes. Los porcentajes de uso de betabloqueantes, IECA/ARA II o antialdosterónicos se mantuvieron inalterados a lo largo del seguimiento. Con respecto al resto de fármacos tampoco no se encontraron diferencias significativas intergrupos (Tabla 23). Así en el grupo control y en lo que respecta al porcentaje de pacientes con tratamiento

betabloqueante, éste fue del 82,4% y 88,2% al alta y al final del seguimiento, respectivamente. En cuanto al grupo de intervención estos porcentajes fueron del 88,9% y 82,5%. En lo que respecta al porcentaje de pacientes bajo tratamiento con IECA o ARA II al alta y al final del seguimiento, en el grupo control e intervención estos fueron del 97,1% y 94,1% así como del 93,8% y 93%, respectivamente.

**Tabla 21.** Características clínicas basales de los pacientes con FEVI < 45%. Comparación entre los dos grupos de análisis.

Características	Control (N=34)	Intervención (N=81)	p <sup>a</sup>
Edad(años), media (DE)	74 ± 10	71 ± 11,8	0,4
Varones, n (%)	21 (62)	52 (64,2)	0,8
IC crónica descompensada, n(%)	16 (47)	43 (53,1)	0,6
Ingresos previos por IC, n (%)	5 (15)	22 (27,2)	0,2
NYHA III-IV al ingreso, n (%)	33 (97)	79 (97,5)	0,9
FEVI, media (DE)	34 ± 7	31 ± 7,4	0,1
BNP ingreso, media (DE)	879 ± 613	1058 ± 815	0,3
Etiología			0,2
Isquémica, n (%)	20 (59)	38 (46,9)	
Hipertensiva, n (%)	5 (15)	6 (7,4)	
Valvular, n (%)	2 (6)	4 (4,9)	
Idiopática/alcohólica, n (%)	6 (18)	21 (25,9)	
Otras, n (%)	1 (3)	12 (14,9)	
Historia de comorbilidades			
C. isquémica previa, n(%)	18 (53)	36 (44,4)	0,4
Valvulopatía previa, n (%)	6 (18)	9 (11,1)	0,3
HTA, n (%)	23 (68)	55 (67,9)	0,9
Hiperlipemia, n (%)	13 (38)	24 (29,6)	0,4
Diabetes, n (%)	20 (59)	45 (55,6)	0,7
Anemia (Hb < 12 g/dl), n (%)	12 (35)	36 (44,4)	0,3
ClCr ,MDRD, media (DE)	54 ± 28	55 ± 20,1	0,7
EPOC, n (%)	11 (32)	20 (24,7)	0,5

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; ClCr: aclaramiento de creatinina; MDRD: modification of diet in renal disease; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los cuatro grupos de aleatorización.



**Tabla 22.** Tratamiento farmacológico empleado al alta hospitalaria

Tratamiento	Control (N=34)	Intervención (N=81)	p <sup>a</sup>
IECA, n (%)	31 (91,2)	66 (81,5)	0,2
Beta-bloqueantes, n (%)	28 (82,4)	72 (88,9)	0,3
IECA o ARA II, n (%)	33 (97,1)	76 (93,8)	0,5
Antialdosterónicos, n (%)	24 (70,6)	62 (76,5)	0,5
Digoxina, n (%)	10 (29,4)	19 (23,5)	0,5
Diurético, n (%)	39 (100)	81 (100)	

<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los dos grupos.

**Tabla 23.** Tratamiento farmacológico empleado al final del periodo de seguimiento

Tratamiento	Control (N=17)	Intervención (N=57)	p <sup>a</sup>
IECA, n (%)	12 (70,6)	44 (77,2)	0,6
Beta-bloqueantes, n (%)	15 (88,2)	47 (82,5)	0,6
IECA o ARA II, n (%)	16 (94,1)	53 (93)	0,9
Antialdosterónicos, n (%)	12 (70,5)	43 (75,3)	0,6
Digoxina, n (%)	3 (17,6)	18 (31,6)	0,3
Diurético, n (%)	15 (88,3)	54 (94,7)	0,4

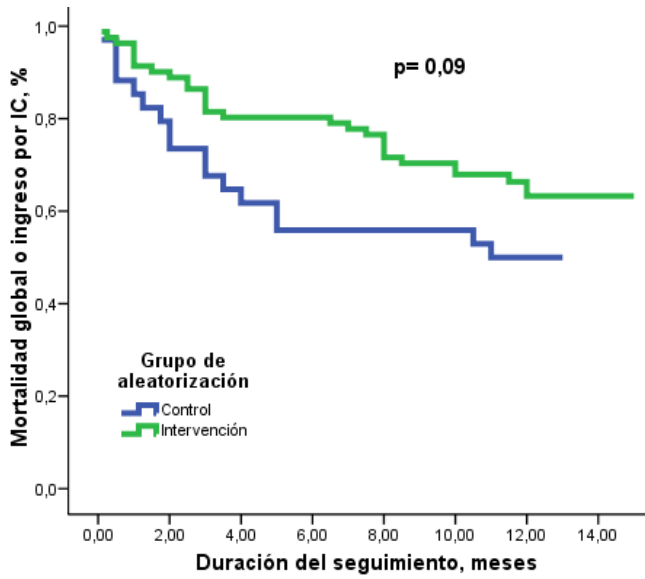
<sup>a</sup> Nivel de significación para la comparación entre los dos grupos.

### 3.2.2. Morbimortalidad global y cardiovascular

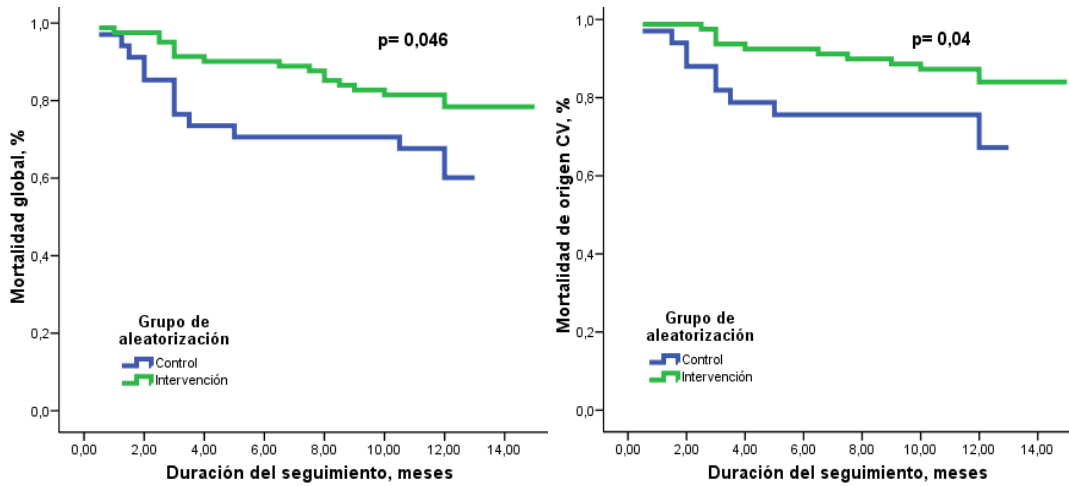
A la media de seguimiento de  $10,8 \pm 3,9$  meses, 46 de los 115 pacientes (40%) alcanzaron el objetivo primario (muerte u hospitalización por IC): 17 pacientes (50%) en el grupo control, 29 pacientes (35,8%) en el grupo combinado de intervención. Al comparar las curvas de supervivencia para este evento se observó una tendencia a la reducción de este evento en el grupo de intervención, que no alcanzó la significación estadística (Figura 15).

La mortalidad global al final del periodo de seguimiento en el grupo de pacientes con disfunción ventricular fue del 26,1% (30 pacientes). Sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar la mortalidad del grupo control con la de las tres intervenciones en conjunto (38% frente al 21%, HR 0,49; IC95% 0,23-0,99,  $p=0,046$ ; RRR 51%, RAR 16%, NNT 6). Resultados similares se obtuvieron al analizar la mortalidad de origen cardiovascular. Ésta ocurrió en un 19% de la serie, siendo del 29% en el grupo control y del 15% en el de intervención en su conjunto: HR 0,4; IC95% 0,17-0,95,  $p=0,04$ ; RRR 60% RAR 16,4%, NNT 6. (Figura 16).

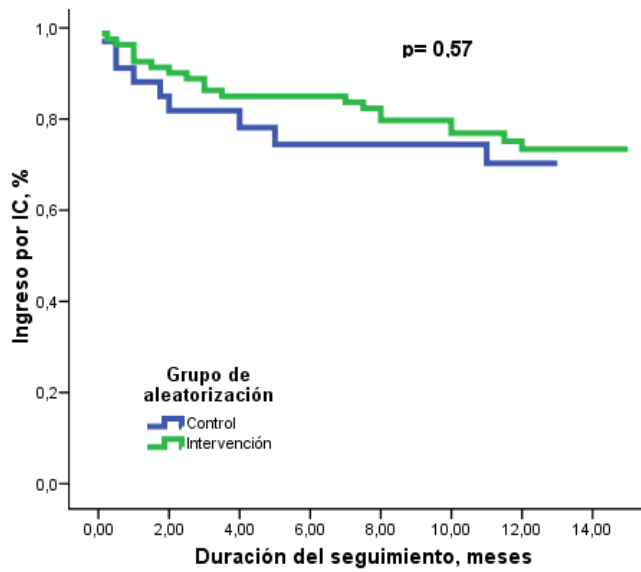
En cuanto a los ingresos hospitalarios, al final del periodo de seguimiento el 54% (62 pacientes) fueron hospitalizados al menos una vez, siendo el 46% (29 pacientes) de dichas hospitalizaciones debidas a IC. No se registraron diferencias entre los porcentajes de hospitalización por cualquier causa, de origen cardiovascular o por IC entre los diferentes grupos de aleatorización, siendo en este último caso de un 27% en el grupo control frente a un 25% en el grupo combinado de intervención (Figura 17). Sin embargo, la duración media de los ingresos de origen cardiovascular en los grupos de intervención fue sensiblemente inferior al del grupo control con una media de 13 días en el grupo control frente a 6 días en los grupos de intervención,  $p=0,03$ ; Tabla 24



**Figura 15.** Curva de Kaplan-Meier para el objetivo principal de estudio (mortalidad o ingreso por insuficiencia cardiaca) en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular.



**Figura 16.** Curva de Kaplan Meier para la mortalidad por cualquier causa y de origen cardiovascular en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular.



**Figura 17.** Curva de Kaplan Meier para ingreso por insuficiencia cardiaca en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular.

**Tabla 24.** Valoración del número de ingresos y estancia hospitalaria al seguimiento entre los grupos control e intervención en los pacientes con disfunción ventricular.

	Control	Intervención	P
Número ingresos por IC	0,7±1,5	0,4±0,9	0,18
Número ingresos de causa CV	0,9±1,6	0,6±1,1	0,21
Número días de ingresos por IC	8±20	5±10	0,15
Número días de ingresos causa CV	13±26	6±11	0,03

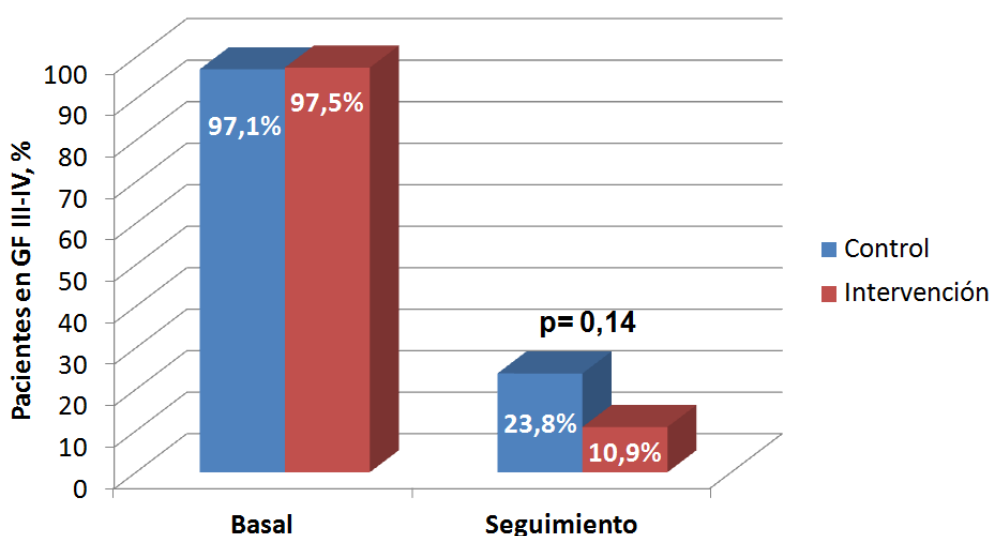
IC: Insuficiencia cardiaca; CV: cardiovascular

### 3.2.3. Calidad de vida y clase funcional

En cuanto a la clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association, del total de enfermos vivos al finalizar el seguimiento clínico, 73 pacientes (85,9%) se encontraban en GF I-II, mientras que 12 (14,1%) en GF III-IV. Se observó una tendencia a una mejora de la clase funcional en los pacientes del grupo combinado de intervención que no alcanzó la significación estadística. (Tabla 25 y Figura 18)

**Tabla 25.** Clase funcional de la NYHA al final del seguimiento en los diferentes grupos.

	Control (N=21)	Intervención (N=64)	P
GF I-II n, (%)	16 (76,2)	57 (89,1)	0,14
GF III-IV n, (%)	5 (23,8)	7 (10,9)	



**Figura 18.** Pacientes en GF III-IV NYHA al inicio y al final del seguimiento en los diferentes grupos en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular.

## **4. EFECTOS A LARGO PLAZO DE LOS DIFERENTES PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN**

Es interesante conocer la evolución del efecto objetivado tras la aplicación de los diferentes programas de intervención a largo plazo, es especial en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular que es donde en nuestro trabajo más beneficios hemos obtenido de su aplicación.

Para ello y tras una evaluación inicial con un seguimiento medio de  $10,8\pm 3,9$  meses y cuyos resultados ya se han descrito, los pacientes fueron nuevamente reevaluados con un seguimiento medio de  $22,2\pm 11,6$  meses.

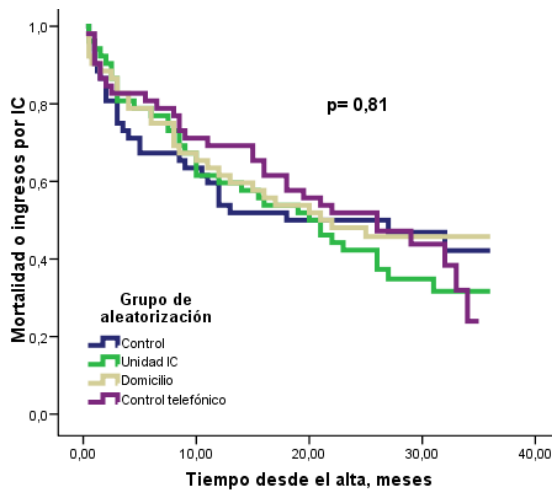
### **4.1. Serie global**

A la media de seguimiento de  $22,2\pm 11,6$  meses, 121 de los 208 pacientes (58,2%) alcanzaron el objetivo primario (muerte u hospitalización por IC): 28 pacientes (53,8%) en el grupo control, 31 pacientes (59,6%) en el de seguimiento telefónico, 28 pacientes (53,8%) en el de domicilio y 34 pacientes (65,4%) en el grupo de seguimiento hospitalario intensivo. Al comparar las curvas de supervivencia para este evento combinado no se registraron diferencias entre los diferentes grupos (Figura 20).

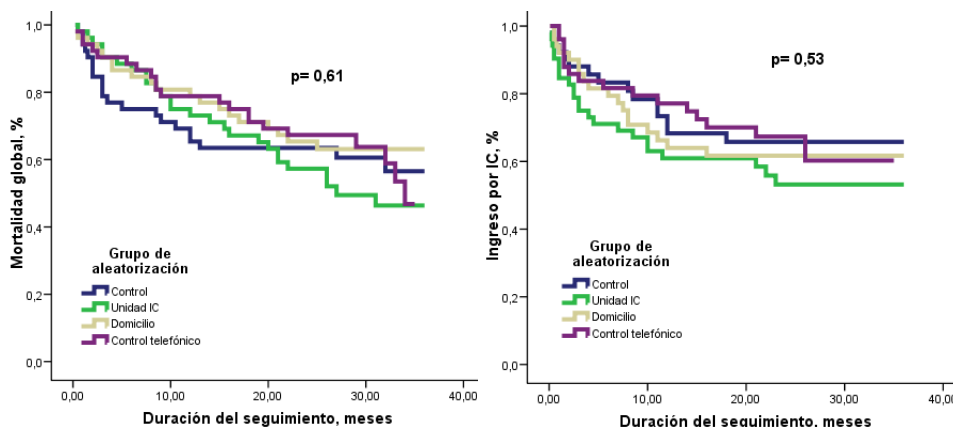
La mortalidad global de la serie fue del 41,8%, en el grupo control fue del 40,4% y del 50,0%, 36,5% y 40,4% en los grupos de seguimiento hospitalario, domiciliario y telefónico, respectivamente sin diferencias entre ellos. Tampoco se hallaron diferencias entre los diferentes grupos en cuanto a la mortalidad de origen cardiovascular (Figura 21).

De todos los pacientes, el 48,1% (100) fueron hospitalizados por algún motivo cardiovascular al menos una vez a lo largo del seguimiento, siendo el 73% (73) debidas

a IC. No se registraron diferencias entre los porcentajes de hospitalización por IC o de origen cardiovascular entre los diferentes grupos de aleatorización, observándose igualmente una tendencia a una mayor tasa de ingresos por IC el grupo de seguimiento intensivo hospitalario (44,2% vs 28,8%, 32,7%, 34,6% para el grupo control, telefónico y domiciliario, respectivamente;  $p=0,4$ ).



**Figura 20.** Curva de Kaplan-Meyer para el objetivo principal de estudio (mortalidad o ingreso por insuficiencia cardiaca) en el segundo seguimiento.



**Figura 21.** Curva de Kaplan-Meyer para cada uno de los componentes del objetivo principal de estudio (mortalidad e ingreso por insuficiencia cardiaca) en el segundo seguimiento.

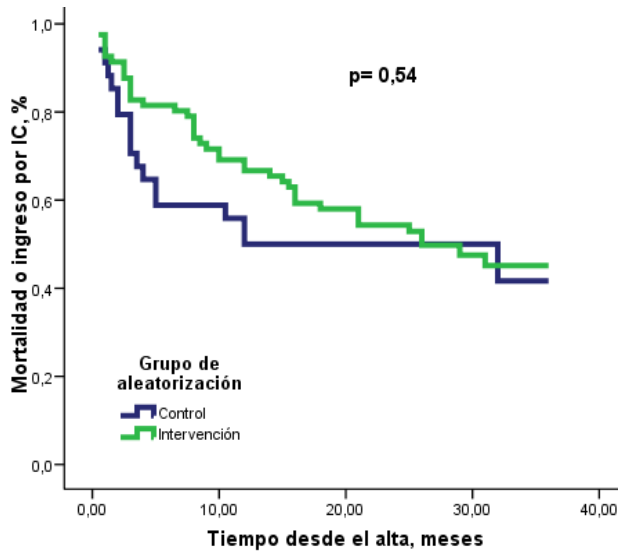
## **4.2. Insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida**

En cuanto a los resultados a largo plazo en el grupo de pacientes con disfunción ventricular, a la media de seguimiento de  $22,1 \pm 11,6$  meses, 60 de los 115 pacientes (52,2%) alcanzaron el objetivo primario (muerte u hospitalización por IC): 18 pacientes (52,9%) en el grupo control, 42 pacientes (51,9%) en el grupo combinado de intervención. Al comparar las curvas de supervivencia para este evento no se registraron diferencias entre grupos (Figura 22).

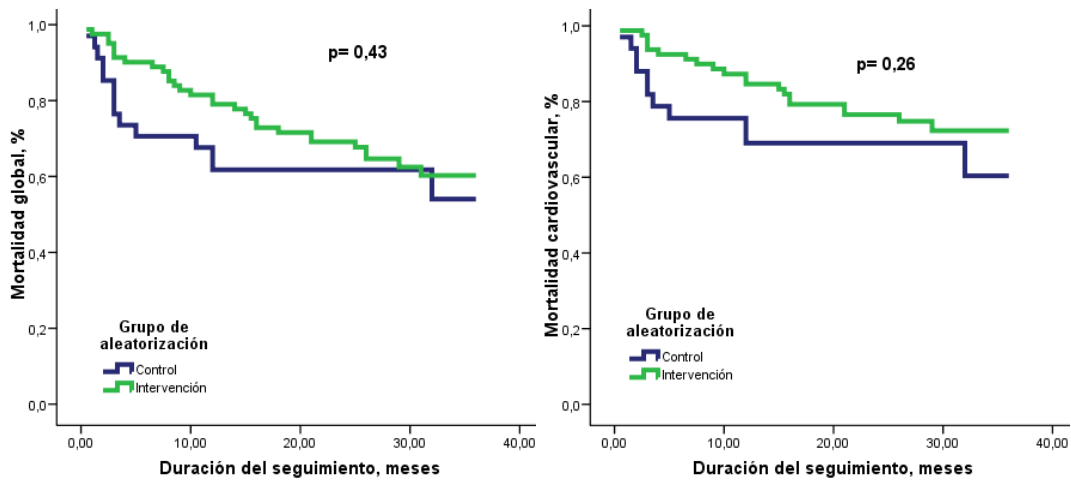
La mortalidad global y de origen cardiovascular al final del periodo de seguimiento en el grupo de pacientes con disfunción ventricular fue del 38,3% (44 pacientes) y del 27% (31 pacientes), sin diferencias significativas para el grupo control y el grupo combinado de intervención (Figura 23).

En cuanto a los ingresos hospitalarios, al final del periodo de seguimiento el 69,6% (80 pacientes) fueron hospitalizados al menos una vez, siendo el 41,3% (33 pacientes) de dichas hospitalizaciones debidas a IC. No se registraron diferencias entre los porcentajes de hospitalización por cualquier causa, de origen cardiovascular o por IC entre los diferentes grupos de aleatorización, siendo en este último caso de un 27% en el grupo control frente a un 29,6% en el grupo combinado de intervención (Figura 24).

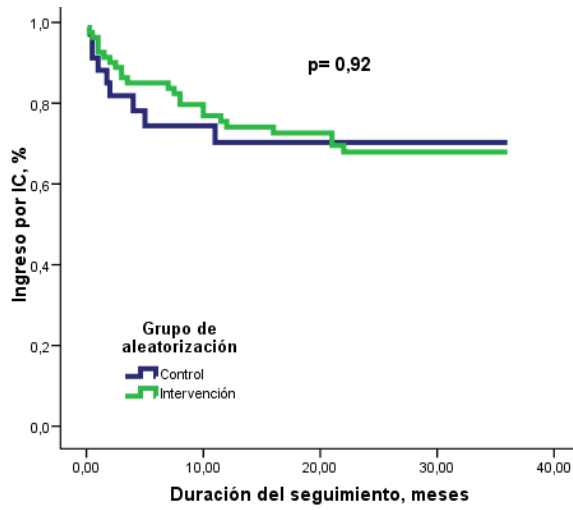




**Figura 22.** Curva de Kaplan-Meier para el objetivo principal de estudio (mortalidad o ingreso por insuficiencia cardiaca) en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular (segundo seguimiento).



**Figura 23.** Curva de Kaplan-Meier para la mortalidad por cualquier causa y de origen cardiovascular en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular (segundo seguimiento).



**Figura 24.** Curva de Kaplan Meier para ingreso por insuficiencia cardiaca en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular (segundo seguimiento).

## **DISCUSIÓN**

## **1. JUSTIFICACIÓN**

La IC presenta una de los principales retos sanitarios en el mundo occidental. Así y a pesar de los avances experimentados en su tratamiento, sigue presentando una elevada morbimortalidad con frecuentes y costosos ingresos hospitalarios<sup>22, 24, 249, 270</sup>. En este sentido y con la intención de mejorar los resultados obtenidos, se han desarrollado numerosos ensayos clínicos en los que se han evaluado diferentes programas de manejo del paciente con IC. En líneas generales, de su aplicación se han obtenido reducciones en la elevada incidencia de reingresos que presentan estos pacientes e incluso en su mortalidad<sup>236, 238, 242, 253, 258, 271</sup>. Fruto de todo ello, se han ido implementando progresivamente estos programas en el manejo del paciente con IC, siendo reconocido su valor en las guías de práctica clínica sobre el manejo de la IC<sup>200</sup>.

Por otro lado también existen estudios que han evidenciado escaso o nulo beneficio tras aplicar dichos programas, con metaanálisis que muestran gran heterogeneidad entre las intervenciones aplicadas, lo cual dificulta la generalización de los resultados obtenidos<sup>235, 241, 246, 257, 262-264, 267, 272</sup>.

Hasta la actualidad ningún estudio ha analizado el beneficio comparado de los tres grupos de intervenciones que más frecuentemente se aplican sobre el paciente con IC: intervención hospitalaria, visita domiciliaria y seguimiento telefónico.

Por todo ello se diseñó este estudio, con la finalidad de aportar información sobre el beneficio que estos tres tipos de intervenciones tienen sobre un grupo heterogéneo de pacientes hospitalizados por IC.

## **2. RESULTADOS EN LA POBLACIÓN GLOBAL A ESTUDIO**

Los resultados principales derivados de este ensayo clínico sugieren que la aplicación de diferentes programas de intervención de distinta intensidad (control telefónico, domiciliario u hospitalario) no aporta un beneficio adicional al seguimiento habitual que en nuestro medio reciben los pacientes dados de alta tras el ingreso por un episodio de IC, en cuanto al objetivo combinado de mortalidad total e ingresos por IC.

Sin embargo, observamos una reducción no significativa pero clínicamente relevante, de un 7,8% a un 12,1% de mortalidad global en los diferentes grupos de intervención. Estas diferencias de mortalidad son destacables teniendo en consideración el escaso número de estudios que han puesto de manifiesto reducciones significativas de mortalidad<sup>247, 273-276</sup>, con efecto neutro en la mayoría de series. Así, y en nuestro entorno las diferencias halladas son similares a las descritas por Atienza et al.<sup>247</sup>, quienes analizando 238 pacientes encontraron diferencias significativas en la mortalidad de los sujetos aleatorizados a seguimiento estrecho frente a seguimiento habitual, con una diferencia de mortalidad entre ambos grupos del 11%. Por tanto, puede que nuestro trabajo no haya tenido la suficiente potencia estadística para detectar diferencias significativas de mortalidad. Sin embargo, Stromberg et al<sup>274</sup> con tamaños muestrales del grupo intervención similares a los nuestros (n= 53 pacientes) describieron una reducción significativa de mortalidad de un 24% tras su aplicación. También destacar la reducida mortalidad en el grupo intervención tanto en el trabajo de Stromberg et al.<sup>274</sup> como en el de Capomolla et al.<sup>273</sup> con un 13,2% y un 2,7% de mortalidad anual, respectivamente. Estos datos resultan discordantes con el pronóstico que incluso en situaciones más favorables presenta el paciente con IC. Finalmente resaltar como la FEVI media de los trabajos referidos se situó entre un 25% y un 40%, muy por debajo de la nuestra, debido a que en la mayoría de ellos se reclutaron únicamente pacientes

con disfunción sistólica. Este hecho resulta trascendente ya que es precisamente en este subgrupo de pacientes donde la intervención en nuestro trabajo resultó ser más efectiva.

Más contundentes son los resultados publicados sobre el efecto que la aplicación de un programa de intervención en IC tiene sobre la tasa de reingresos. En este sentido, este objetivo valorado por la mayoría de ensayos clínicos realizados en este campo, muestra en líneas generales una reducción tanto en el número de ingresos globales como por IC, con una menor proporción de trabajos que arrojan resultados neutros y sólo uno con aumento de ingresos en el brazo de intervención<sup>235, 246, 257, 258, 266, 277</sup>. En nuestro caso hemos apreciado, fundamentalmente en el grupo de seguimiento intensivo hospitalario, un discreto aumento en la tasa de hospitalizaciones por IC (eso sí, más cortas) respecto al grupo control. En este sentido puede ser que un mayor contacto con los servicios sanitarios pueda haber contribuido a disminuir el umbral de ingreso de los pacientes aleatorizados a los grupos de intervención. De esta manera, el ingreso en estadios iniciales de su descompensación contribuiría no sólo a una mayor tendencia a ingresar en los grupos de intervención, sino también a la menor duración de la hospitalización en estos grupos.

Finalmente y en lo que respecta a la situación funcional de los pacientes al final del seguimiento, no se registraron diferencias entre los diferentes grupos de aleatorización en cuanto al porcentaje de pacientes en GF I-II o III-IV. En este aspecto también existen resultados contradictorios entre diferentes trabajos. A diferencia de nuestro trabajo donde únicamente se analizó el GF de los pacientes al seguimiento, en la mayoría de trabajos se han usado otras herramientas: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) o en menor medida otros cuestionarios como el Kansas City Cardiomyopathy questionnaire. Hasta donde sabemos, de los trabajos que han analizado este aspecto nueve de ellos han descrito una mejoría significativa en calidad de vida<sup>247</sup>,

<sup>260, 277-283</sup>, con seis que no han puesto de manifiesto dicha mejora con su aplicación<sup>248,</sup>  
<sup>260, 264, 284-286</sup>. Destacar como en dos de estos estudios los efectos beneficiosos iniciales se diluyeron en el seguimiento, no estando presentes a los doce meses de seguimiento<sup>280, 284</sup>. En este sentido la valoración de la situación funcional meses después de finalizada la intervención puede que haya influido en la ausencia de beneficio en nuestro trabajo.

Nuestros resultados se encuentran en la línea del ensayo clínico COACH<sup>23</sup>, uno de los mayores en este campo, en el que 1023 pacientes fueron randomizados a 2 protocolos de seguimiento de diferente intensidad o a seguimiento habitual. A los 18 meses de seguimiento, se observó una reducción no significativa de la mortalidad global con una tendencia a un aumento de las hospitalizaciones en ambos grupos de intervención que, al igual que en nuestro trabajo fueron más cortas.

Por otro lado, se desconoce qué elemento o elementos clave son los responsables de los resultados positivos derivados de la aplicación de dichos programas, si bien la aplicación de programas personalizados y multidisciplinarios que impliquen a diversos profesionales, son elementos clave<sup>287</sup>. Este hecho determina una gran heterogeneidad en forma y contenidos entre las intervenciones realizadas, pudiendo no ser las aplicadas en nuestro trabajo las más adecuadas a fin de obtener los mayores beneficios. En este sentido, la American Heart Association desarrolló un sistema de clasificación a fin de optimizar la estandarización de los ensayos clínicos en este campo, definiendo diversos componentes a considerar<sup>288</sup>.

En nuestro trabajo, ni protocolos de seguimiento de escasa intensidad ni aquellos con seguimiento estrecho han reducido el objetivo combinado de mortalidad y reingresos por IC. Por tanto, es necesario identificar los factores que han podido justificar estos resultados, y que pueden estar relacionados con los siguientes

parámetros: características de la intervención y población a la que se le aplica, así como el entorno sociosanitario en el que se desarrolla el programa (responsable del seguimiento recibido por el grupo control).

En lo que respecta a las características de la intervención, en nuestro estudio las intervenciones elegidas se han correspondido con los modelos más frecuentemente descritos (consulta ambulatoria, atención domiciliaria y apoyo telefónico) sin que hasta la actualidad, ningún estudio hubiese establecido la eficacia relativa de las mismas, comparándolas<sup>3</sup>. Las tasas de adherencia farmacológica en los grupos de intervención de nuestro estudio han sido similares a las publicadas en otros trabajos de nuestro entorno, con porcentajes de tratamiento con betabloqueantes y IECA/ARA II en torno al 70% y 90% respectivamente<sup>271</sup>. No obstante, la falta de un abordaje multidisciplinar amplio (escasa conexión con rehabilitación cardíaca, atención primaria, trabajador social, etc) en las intervenciones realizadas puede haber contribuido al menor beneficio de las mismas, ya que es éste un elemento constituyente reconocido como crucial en un programa de intervención<sup>233</sup>. Por otro lado, la ausencia de un hospital de día para Cardiología en nuestro hospital hubiese probablemente evitado muchos ingresos innecesarios, al posibilitar a un tratamiento intensivo en fases iniciales de la descompensación cardíaca.

En cuanto a las características de la población, en nuestro trabajo se ha incluido una población no seleccionada de pacientes con IC, al igual que en otros trabajos previos con resultados positivos<sup>236, 238, 247, 248, 251, 271</sup>. Sin embargo es destacable como la FEVI media en dichos trabajos se situó significativamente por debajo de la que presentó nuestra serie, siendo en todos estos trabajos inferior al 40%. Este hecho es especialmente trascendente puesto que es en los pacientes con disfunción donde en



nuestro trabajo hemos observado beneficios derivados de la aplicación de programas de intervención.

Creemos, por tanto, que en nuestro caso pueden ser las diferencias de manejo del grupo de seguimiento habitual uno de los principales factores determinantes de los resultados encontrados. En este sentido, un trabajo previo en nuestro centro, en el que se incluyeron pacientes con IC en 1998-2000, informó de un uso de beta-bloqueantes en nuestra área del 39% en el grupo control y del 67% en el grupo intervención, mientras que en el actual la tasa de uso de beta-bloqueantes del grupo control se sitúa en el 72%, superior incluso a la del grupo intervención del estudio previo realizado<sup>269</sup>. Este dato es especialmente trascendente, ya que es bien conocido que mejores tasas de adherencia farmacológica se asocian a mejores resultados<sup>289, 290</sup>. Igualmente, las dosis de beta-bloqueantes alcanzadas en nuestro estudio en el grupo control son superiores a las obtenidas en el grupo intervención del estudio previo (por ejemplo, para carvedilol 22 mg/día frente a 16 mg/día). Esta tasa de beta-bloqueantes es similar a la que presentan los pacientes asignados al grupo de intervención de estudios con resultados positivos, sin que en nuestro trabajo se detectasen al seguimiento diferencias de tratamiento entre los diferentes grupos de aleatorización<sup>247, 271</sup>. Esta situación lleva aparejada una reflexión acerca de la dificultad que supone la comparación de los diferentes ensayos recogidos en los metanálisis<sup>241</sup>. Y es que las diferencias de cuidados que existen entre los diferentes sistemas de salud condicionan el seguimiento y los resultados del grupo control, frente al que se compara la intervención y del que dependen los resultados de la misma. Esto podría justificar que estudios con intervenciones y poblaciones comparables, pero en diferentes escenarios clínicos, presenten resultados opuestos<sup>235, 236,</sup>

238, 246, 247, 264, 276

Otra posible causa contribuyente a la falta de beneficio de los diferentes programas de intervención, puede radicar en la presencia de un intervalo de tiempo entre el final de la intervención aplicada y el análisis de sus potenciales beneficios. Ojeda et al<sup>269</sup> describen como los efectos beneficiosos de la intervención desaparecen al año del cese de su aplicación. Similares resultados se extraen del trabajo de Nguyen et al<sup>263</sup>, donde los beneficios de un programa de intervención de 6 meses de duración no se mantienen tras su cese. Sin embargo, Stewart et al<sup>252</sup> obtuvieron resultados positivos en cuanto a reducción de hospitalizaciones a los 6 meses tras una única visita domiciliaria a la semana del alta. En este sentido, Ledwidge et al<sup>262</sup> informaron en su trabajo que la prolongación en el tiempo de la intervención no producía un efecto beneficioso adicional. Sin embargo, y a pesar de los datos contradictorios, en nuestro estudio no se puede descartar que fuese necesaria una intervención más prolongada a fin de obtener beneficios de la misma, sobre todo en una población de tanto riesgo de reingreso como la nuestra.

Finalmente, si bien difícil de valorar, a la hora de considerar los resultados de los metanálisis realizados, debe también tenerse en consideración la relevancia de la posible existencia de un sesgo de publicación, de tal manera que son los estudios con resultados positivos los que son publicados con más frecuencia que los que presentan resultados negativos<sup>291</sup>.

### **3. RESULTADOS POR SUBGRUPOS**

#### **3.1. Pacientes mayores de 70 años**

En la misma línea que los resultados de la serie global, el análisis de los principales objetivos del estudio en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años no arrojó beneficios derivados de la aplicación de un programa de intervención. Así la mortalidad global e ingresos por IC, ambos objetivos por separado, la mortalidad e ingresos de causa CV o la clase funcional al final del periodo de seguimiento no fueron diferentes entre el grupo control e intervención.

Sólo dos estudios han analizado el efecto de programas de intervención sobre pacientes con IC seleccionando sólo a mayores de 70 años. En el primero de ellos, Rich et al.<sup>253</sup> describieron una reducción en la tasa de reingresos a los 90 días pos alta en el grupo de pacientes aleatorizados a un programa de intervención multidisciplinar (programa educativo intensivo previo al alta con visitas domiciliarias y llamadas telefónicas) gestionado por enfermería, con una mejora también en calidad de vida. En el segundo de ellos Del Sincado et al.<sup>279</sup> obtuvieron también resultados favorables tras la aplicación de un programa mixto con una actuación inicial hospitalaria seguida de una domiciliaria, con una reducción del evento combinado de mortalidad e ingresos por IC.

En oposición a los resultados positivos expuestos también existen trabajos con efectos neutros. Así Ekman et al.<sup>292</sup> en pacientes mayores de 65 años no mostraron en su trabajo reducción en la tasa de reingresos tras la aplicación de un programa de intervención llevado a cabo por enfermería, si bien se registró una baja adherencia a la intervención que pudo influir en la ausencia de efecto.

Son por tanto, los resultados de nuestro trabajo así como los recogidos en la bibliografía al respecto, similares a aquéllos derivados de series globales de pacientes

no seleccionados, no justificándose diferencias en la aplicación de programas de intervención en IC según la edad del paciente.

### **3.2. Pacientes con función sistólica deprimida**

Para el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular izquierda, durante el periodo de seguimiento no se produjeron reducciones significativas en la tasa de eventos para el objetivo principal del estudio (mortalidad e ingresos hospitalarios por IC) en los diferentes grupos de aleatorización. Tampoco se hallaron diferencias en términos de ingresos por IC, aunque estos fueron significativamente más prolongados en el grupo control. Sin embargo, y en lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa, se observó una reducción significativa (del 17%) en los grupos de intervención frente al de seguimiento habitual. Similares resultados se obtuvieron al analizar la mortalidad de causa cardiovascular, que fue un 14% mayor en el grupo control que en las intervenciones combinadas. Los datos también fueron analizados en términos de tiempo al primer evento, con resultados similares a los ya descritos. Por tanto, este análisis sugiere un efecto pronóstico favorable de las intervenciones en su conjunto, en términos de reducción de mortalidad, sin afectarse la tasa de reingresos.

La reducción de mortalidad observada en nuestro trabajo es similar o incluso superior a la descrita en otros trabajos y comparable a la provocada por B-bloqueantes, IECA o ARA II en pacientes con IC<sup>101, 154, 242, 256, 258, 293</sup>, con un NNT de 6 pacientes para evitar 1 muerte.

Hasta donde conocemos, nuestro trabajo es el único publicado hasta la actualidad en el que las intervenciones analizadas en su conjunto, disminuyan la mortalidad sin reducir los ingresos (más cortos en el grupo de intervención). Este hecho, teniendo en cuenta las similares tasas de adherencia al tratamiento entre grupos, podría parecer

paradójico, puesto que sería lógico pensar que el abordaje al paciente con IC reportando beneficios en términos de mortalidad también lo hiciese en términos de reingreso. Por contra, y como hemos comentado con anterioridad, un mayor contacto con los servicios sanitarios puede haber contribuido a disminuir el umbral de ingreso de los pacientes aleatorizados a los grupos de intervención. De esta manera, el ingreso en estadios iniciales de su descompensación contribuiría no sólo a una mayor tendencia a ingresar en los grupos de intervención, sino también a la menor duración de la hospitalización en estos grupos, diluyendo el potencial beneficio en términos de reingreso de la intervención.

El nuestro y un gran número de trabajos han puesto de manifiesto los beneficios derivados de la aplicación de diferentes programas de intervención en el manejo extrahospitalario de los pacientes con IC y disfunción sistólica asociada. Este hecho, tiene especial trascendencia en nuestro trabajo, habida cuenta del escaso coste de algunas de las intervenciones realizadas (visita domiciliaria o llamada telefónica aislada a los 15 días del alta). En este sentido, Morcillo et al.<sup>268</sup> observaron una reducción de mortalidad y reingresos en 70 pacientes ingresados por IC con FEVI inferior al 45% al realizar una intervención domiciliaria por parte de enfermería. Similares resultados en cuanto a disminución de reingresos obtuvieron Roig et al.<sup>294</sup> sobre 60 pacientes con IC terminal valorados para trasplante al aplicar un seguimiento intensivo hospitalario junto a un control domiciliar. También se registraron reducciones de reingresos por IC sin afectar a la mortalidad cardiovascular en el estudio de Giordano et al.<sup>255</sup>, con telemonitorización de los pacientes aleatorizados a intervención.

Finalmente, el porcentaje de pacientes en GF III/IV al final del periodo de seguimiento fue un 12.9% inferior en el grupo combinado de intervención, si bien dicha disminución no alcanzó significación estadística. Mejores resultados se obtuvieron en el

trabajo de De la Porte et al.<sup>234</sup> donde un seguimiento intensivo hospitalario junto a un seguimiento telefónico mostró una reducción del 41,3% en el número de pacientes en GF III/IV al final del seguimiento, junto a una mejoría en la FEVI y una reducción en el evento combinado de ingreso por IC y mortalidad. Sin embargo la mortalidad global no experimentó diferencias intergrupos. Por el contrario no se obtuvieron beneficios en calidad de vida en el estudio De Walt et al.<sup>286</sup> donde un seguimiento telefónico intensivo sí redujo la tasa de ingresos por IC/mortalidad global.

Es difícil conocer la causa o causas que determinan que en nuestro estudio, el efecto beneficioso derivado de la aplicación de diversos programas de intervención quede limitado a los pacientes con disfunción ventricular. Probablemente, el peor pronóstico de los mismos, con cifras de BNP al ingreso superiores (1003,7 vs 766,9  $p=0,03$  en pacientes con FEVI deprimida y conservada, respectivamente), conviertan a este subgrupo de pacientes en una población especialmente vulnerable que se beneficiaría en mayor medida de la aplicación de dichos programas de intervención. No obstante, en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias en cuanto al tratamiento recibido en los grupos intervención y control. Sin embargo, los beneficios de la intervención van más allá de la titulación farmacológica, siendo características esenciales el componente educativo y de seguimiento más estrecho que supone su aplicación<sup>295</sup>.

#### **4. EFECTOS A LARGO PLAZO DE LOS PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN**

Es interesante conocer si el efecto beneficioso derivado de la aplicación de un determinado programa de intervención se modifica a largo plazo una vez finalizado el mismo. Como hemos dicho, este hecho tiene especial relevancia en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular, ya que es en este grupo donde hemos observado

una reducción de la mortalidad global y de origen cardiovascular en el grupo combinado de intervención.

En nuestro trabajo los efectos beneficiosos iniciales obtenidos tras la aplicación de la intervención en el grupo de pacientes con disfunción ventricular, se perdieron en el seguimiento a largo plazo. Datos similares se desprenden del trabajo de Nguyen et al.<sup>263</sup> donde los resultados favorables tras aplicar un seguimiento intensivo durante 6 meses en una unidad de IC (disminución de reingresos y mejora en calidad de vida), se diluyeron en el seguimiento (media de  $2,8 \pm 1,7$  años). En la misma línea se encuentran los resultados del estudio de Ojeda et al.<sup>269</sup> donde tras aplicar un programa de intervención en una unidad de IC, los efectos beneficiosos obtenidos en términos de reducción de reingresos, mortalidad y calidad de vida desaparecen al año de suspender dicha intervención.

Es probable que estos resultados se deban a varios motivos. En primer lugar la IC es una enfermedad crónica con reagudizaciones periódicas, de tal manera que es razonable prever que los programas que se adapten a la misma proveyendo una continuidad en los cuidados al paciente sean los que reporten mejores resultados<sup>233</sup>. Así, el abordaje continuado al paciente permite la detección de situaciones desencadenantes asociadas a ingreso así como el diagnóstico de la descompensación en estadios más precoces iniciando un tratamiento adecuado<sup>296, 297</sup>. En segundo lugar, conviene destacar como el efecto beneficioso de los programas de intervención tiene como pilar fundamental la educación del paciente y un seguimiento más estrecho, factores estos que tienden a debilitarse conforme se distancia la intervención en el tiempo<sup>287</sup>. Considerando que entre el 42% y el 65% de los reingresos por IC están en relación con una inadecuada adherencia terapéutica o dietética, es esencial una educación intensa que mentalice al paciente acerca de su enfermedad y de la importancia de una adecuada

adherencia al tratamiento<sup>298</sup>. En este sentido, un análisis del estudio Candesartan in Heart Failure –CHARM program- puso de manifiesto la relación entre adherencia terapéutica y mortalidad, con una menor mortalidad en los pacientes con una buena adherencia al tratamiento<sup>130</sup>.

Por el contrario, y hasta donde sabemos sólo un único trabajo ha arrojado efectos beneficiosos a largo plazo tras aplicar una única visita domiciliaria realizada por enfermería entre 7-14 días tras el alta hospitalaria<sup>299</sup>. En el mismo y tras 18 meses de seguimiento, el número de reingresos fue inferior en el grupo de intervención respecto al control, siendo difícil establecer el mecanismo o mecanismos responsables de dicho beneficio.

De nuestro análisis por tanto se deduce la necesidad de establecer una continuidad en el seguimiento a este subgrupo de pacientes de especial riesgo, a fin de poder mantener los beneficios de la intervención.



## **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna diferencia en cuanto a su efecto pronóstico, entre 3 tipos de programas de intervención con diferente intensidad. Asimismo y respecto al grupo control, el efecto pronóstico de las intervenciones ha sido, en su conjunto, modesto con una ligera reducción de la mortalidad y ausencia de efectos sobre los reingresos.

Es en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular donde la aplicación de diferentes programas de seguimiento extrahospitalario supone un beneficio en términos de reducción de mortalidad global y cardiovascular, sin modificar la incidencia de reingresos hospitalarios, más cortos en los grupos de intervención. Estos efectos beneficiosos iniciales desaparecen en el seguimiento a largo plazo, indicando la necesidad de una intervención continuada en un grupo de pacientes especialmente vulnerables.

Nuestros hallazgos, a primera vista, parecen estar en contraste con la mayoría de estudios anteriores de características similares. Sin embargo, su análisis debe fomentar la discusión sobre el diseño y ejecución óptimos de los diferentes programas de intervención, dejando entrever que no existe un modelo único de intervención que se ajuste a todos los pacientes o a todos los ámbitos de asistencia sanitaria, siendo necesaria una valoración individualizada y continua de su eficacia.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Poole-Wilson. History, definition and classification of heart failure. *Heart Failure 1*. New York: Churchill Livingstone 1997:p. 269-77.
2. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12(1):10-38.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933-89.
4. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350(9081):829-33.
5. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108(8):977-82.
6. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(4):384-416.
7. Braunwald E GW. Clinical aspects of heart failure. En: Braunwald E. Ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine* 1992;Philadelphia, Saunders:444-463.

8. Hope. Treatise on the diseases of the heart and great vessels. London, William-Kidd 1832.
9. Mackenzie. Disease of the heart. 1913;3<sup>a</sup> ed. (London, Oxford University Press).
10. Schlant R, Sonnenblick EH. Pathophysiology of heart failure. The Heart, arteries and veins 1994;8<sup>a</sup> ed.(25):515-553.
11. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Annu Rev Med 2004;55:373-94.
12. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. Prog Cardiovasc Dis 2006;49(3):153-6.
13. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998;19(7):990-1003.
14. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. Curr Opin Cardiol 2006;21(3):240-8.
15. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002;347(18):1397-402.
16. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93(9):1137-46.
17. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997;18(2):208-25.
18. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. Eur Heart J 1998;19(12):1829-35.

19. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159(1):29-34.
20. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102(10):1126-31.
21. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25(4):300-7.
22. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):361-71.
23. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285(26):1441-6.
24. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83(5):505-10.
25. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12(3):315-21.
26. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355(3):260-9.

27. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251-9.
28. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(10):1041-9.
29. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *Jama* 2004;292(3):344-50.
30. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):810-9.
31. McDonald K, Conlon C, Ledwidge M. Disease management programs for heart failure: not just for the 'sick' heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2007;9(2):113-7.
32. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117(19):2544-65.
33. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left

- ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):113-20.
34. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29(2):270-6.
  35. Katz A. Balances between Ca fluxes during activation and relaxation in the myocardium. *Circulation* 1986;75(3):185-192.
  36. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
  37. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham study. *N Engl J Med* 1972;287(16):781-7.
  38. Katz AM. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. *Ann Intern Med* 1994;121(5):363-71.
  39. Ross J, Jr., Braunwald E. Studies on Starling's Law of the Heart. Ix. the Effects of Impeding Venous Return on Performance of the Normal and Failing Human Left Ventricle. *Circulation* 1964;30:719-27.
  40. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994;89(1):151-63.
  41. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56(1):56-64.



42. Hayashida W, Kumada T, Nohara R, Tanio H, Kambayashi M, Ishikawa N, et al. Left ventricular regional wall stress in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82(6):2075-83.
43. Spann JF, Jr., Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1967;21(3):341-54.
44. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995;91(10):2504-7.
45. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curran D, Parmley WW, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med* 1985;78(3):455-60.
46. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73(4):615-21.
47. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978;41(2):233-43.
48. Takahashi N, Calderone A, Izzo NJ, Jr., Maki TM, Marsh JD, Colucci WS. Hypertrophic stimuli induce transforming growth factor-beta 1 expression in rat ventricular myocytes. *J Clin Invest* 1994;94(4):1470-6.
49. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82(5):1724-9.

50. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49(7):1659-66.
51. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* 1994;89(1):493-8.
52. Regitz-Zagrosek V, Friedel N, Heymann A, Bauer P, Neuss M, Rolfs A, et al. Regulation, chamber localization, and subtype distribution of angiotensin II receptors in human hearts. *Circulation* 1995;91(5):1461-71.
53. Goldsmith SR. Control of arginine vasopressin and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71(7):629-30.
54. Naitoh M, Suzuki H, Murakami M, Matsumoto A, Arakawa K, Ichihara A, et al. Effects of oral AVP receptor antagonists OPC-21268 and OPC-31260 on congestive heart failure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt 2):H2245-54.
55. Struthers AD. Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? *Bmj* 1994;308(6944):1615-9.
56. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88(3):1004-9.
57. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995;25(2):227-34.
58. Tomoda H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Am Heart J* 1993;125(3):667-72.

59. Pousset F, Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Carayon A, Maistre G, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18(2):254-8.
60. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85(2):504-9.
61. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993;153(8):937-42.
62. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124(4):1017-25.
63. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1245-55.
64. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1(8590):873-5.
65. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):574-81.
66. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986;55(5):439-45.
67. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1092-102.

68. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87(2):470-5.
69. Poole-Wilson PA, Ferrari R. Role of skeletal muscle in the syndrome of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28(11):2275-85.
70. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20(4):457-64.
71. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39(2):137-45.
72. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7.
73. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(16):1733-9.
74. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355(9210):1126-30.
75. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50.

76. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6(4):727-65.
77. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1475-97.
78. Bykorez VA, Rasputiak OV. [Use of spirometry in the evaluation of the cardiovascular and respiratory system in mitral valve prosthesis]. *Klin Khir* 1993(7-8):24-6.
79. Haass M, Zugck C, Kubler W. [The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?]. *Z Kardiol* 2000;89(2):72-80.
80. Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol J* 2008;15(4):313-23.
81. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology

- Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(24):3076-93.
82. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
  83. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88(1):107-15.
  84. Martinez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail*.
  85. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314(24):1547-52.
  86. Hammermeister KE, Chikos PM, Fisher L, Dodge HT. Relationship of cardiothoracic ratio and plain film heart volume to late survival. *Circulation* 1979;59(1):89-95.
  87. Frishman WH, Nadelmann J, Ooi WL, Greenberg S, Heiman M, Kahn S, et al. Cardiomegaly on chest x-ray: prognostic implications from a ten-year cohort study of elderly subjects: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *Am Heart J* 1992;124(4):1026-30.

88. Anguita M, Arizon JM, Bueno G, Latre JM, Sancho M, Torres F, et al. Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged < 65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72(5):413-7.
89. Gradman AH, Deedwania PC. Predictors of mortality in patients with heart failure. *Cardiol Clin* 1994;12(1):25-35.
90. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 1994;15(3):303-10.
91. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 2012.
92. Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55(8):1037-42.
93. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):VI5-16.
94. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83(3):778-86.

95. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, Sisti M, Demichelis B, Febo O, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(4):766-75.
96. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation* 2005;111(18):2313-8.
97. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Jama* 1993;270(14):1702-7.
98. Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987;58(6):572-82.
99. Cohn JN. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. *Jama* 1988;259(4):539-44.
100. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):736-42.
101. 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;316(23):1429-35.
102. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1948-55.



103. Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Castillo F, Jimenez-Navarro M, Crespo M, et al. Differences in outcome of heart failure with preserved or depressed systolic function in patients older than 70 years who receive beta blockers. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(1):22-8.
104. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76(1):44-51.
105. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992;123(2):421-6.
106. Lauer MS, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70(13):1180-4.
107. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72(9):672-6.
108. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, Jr., Kitchen JG, 3rd, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992;116(11):888-95.
109. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(3):222-31.
110. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;51(5):831-6.

111. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(20):2148-59.
112. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115(8):949-52.
113. Kim HN, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123(18):2015-9.
114. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948-54.
115. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112(11):1573-9.
116. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107(14):1884-90.
117. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, van Kimmenade RR, Chen AC, Baggish AL, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J* 2007;153(1):90-7.
118. O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, Anwaruddin S, Krauser DG, Tung R, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Card Fail* 2005;11(5 Suppl):S9-14.

119. Sachdeva A, Horwich TB, Fonarow GC. Comparison of usefulness of each of five predictors of mortality and urgent transplantation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*;106(6):830-5.
120. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110(15):2168-74.
121. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009;158(3):422-30.
122. Bhardwaj A, Rehman SU, Mohammed A, Baggish AL, Moore SA, Januzzi JL, Jr. Design and methods of the Pro-B Type Natriuretic Peptide Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. *Am Heart J* 2010;159(4):532-538 e1.
123. Smilde TD, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009;98(4):233-9.
124. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000;101(1):40-6.
125. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(1):110-6.

126. Prystowsky M, Klein G. Cardiac arrhythmias: an integrated approach for the clinician. McGraw-Hill 1994.
127. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K, Ranjadayalan K, Timmis AD. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol* 1994;73(9):653-7.
128. Kaye DM, Smirk B, Finch S, Williams C, Esler MD. Interaction between cardiac sympathetic drive and heart rate in heart failure: modulation by adrenergic receptor genotype. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(10):2008-15.
129. Jaarsma T, Stromberg A, Martensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail* 2003;5(3):363-70.
130. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366(9502):2005-11.
131. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000;15(3):97-103.
132. van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail* 2005;7(1):5-17.
133. Lainscak M, Cleland JG, Lenzen MJ, Nabb S, Keber I, Follath F, et al. Recall of lifestyle advice in patients recently hospitalised with heart failure: a EuroHeart Failure Survey analysis. *Eur J Heart Fail* 2007;9(11):1095-103.
134. Stromberg A. The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7(3):363-9.

135. Patel H, Shafazand M, Schaufelberger M, Ekman I. Reasons for seeking acute care in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9(6-7):702-8.
136. Ekman I, Cleland JG, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. *J Card Fail* 2005;11(4):288-92.
137. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail* 2005;7(6):953-7.
138. Gupta D, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Reilly CM, Sands JM, et al. Dietary sodium intake in heart failure. *Circulation* 2012;126(4):479-85.
139. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007;13(2):128-32.
140. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;136(3):192-200.
141. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361(9363):1077-83.
142. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol* 2000;86(12):1339-42.

143. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1677-82.
144. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(14):1322-32.
145. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.
146. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J* 1998;19(6):830-41.
147. 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;116(10):693-706.
148. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj* 2004;328(7433):189.
149. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):569-82.

150. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(8):577-85.
151. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. 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;100(23):2312-8.
152. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7(5):710-21.
153. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
154. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-71.
155. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6.
156. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906.

157. Dickstein K, Kjekshus J. 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;360(9335):752-60.
158. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation* 2004;110(20):3281-8.
159. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
160. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7.
161. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama* 2000;283(10):1295-302.
162. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
163. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. 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;106(17):2194-9.



164. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25.
165. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.
166. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
167. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21.
168. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*;364(1):11-21.
169. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):303-10.
170. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(20):2049-57.

171. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*;376(9744):875-85.
172. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33.
173. Hood WB, Jr., Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004;10(2):155-64.
174. Lader E, Egan D, Hunsberger S, Garg R, Czajkowski S, McSherry F. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2003;9(1):4-12.
175. 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;82(2):149-58.
176. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6A):47G-58G.
177. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):997-1003.
178. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *Jama* 2007;297(17):1883-91.

179. Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, Movsesian MA, Bristow MR. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. *Chest* 1995;108(6):1524-32.
180. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001;81(2-3):141-9.
181. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000;356(9248):2112-3.
182. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(7):1248-58.
183. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8(1):105-10.
184. McCann P, Hauptman PJ. Inotropic therapy: an important role in the treatment of advanced symptomatic heart failure. *Med Clin North Am*;96(5):943-54.
185. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148(1):157-64.

186. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366(20):1859-69.
187. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-61.
188. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9.
189. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama* 2007;297(12):1319-31.
190. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66(12):981-6.
191. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56(1):57-62.
192. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-81.

193. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27(19):2338-45.
194. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359(23):2456-67.
195. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114(11):1202-13.
196. Shanmugam G, Legare JF. Revascularization for ischaemic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2008;23(2):148-52.
197. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*;363(17):1597-607.
198. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*;364(23):2187-98.
199. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*;364(15):1395-406.
200. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed

- in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-69.
201. Anderson LJ, Miyazaki C, Sutherland GR, Oh JK. Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2008;117(15):2009-23.
  202. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117(20):2608-16.
  203. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-53.
  204. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350(21):2140-50.
  205. 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(15):1539-49.
  206. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27(22):2682-8.
  207. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-38.

208. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*;363(25):2385-95.
209. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-40.
210. Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1569-75.
211. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882-90.
212. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.
213. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(24):2481-8.
214. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A

report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27(17):2099-140.

215. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105(12):1453-8.
216. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1707-12.
217. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151-8.
218. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
219. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 2004;292(23):2874-9.



220. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360(17):1705-17.
221. Bartunek J, Vanderheyden M, Hill J, Terzic A. Cells as biologics for cardiac repair in ischaemic heart failure. *Heart*;96(10):792-800.
222. Wollert KC, Drexler H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal. *Nat Rev Cardiol*;7(4):204-15.
223. van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, Roes SD, Stokkel MP, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *Jama* 2009;301(19):1997-2004.
224. Suarez de Lezo J, Herrera C, Romero MA, Pan M, Jimenez R, Carmona D, et al. Functional recovery following intracoronary infusion of autologous mononuclear bone marrow cells in patients with chronic anterior myocardial infarction and severely depressed ventricular function. *Rev Esp Cardiol*;63(10):1127-35.
225. Gersh BJ, Simari RD, Behfar A, Terzic CM, Terzic A. Cardiac cell repair therapy: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc* 2009;84(10):876-92.
226. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail*;12(5):434-43.
227. Spiliopoulos K, Giamouzis G, Karayannis G, Karangelis D, Koutsias S, Kalogeropoulos A, et al. Current status of mechanical circulatory support: a systematic review. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:574198.
228. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361(23):2241-51.

229. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(4):312-21.
230. Drews T, Stepanenko A, Dandel M, Buz S, Lehmkühl HB, Hetzer R. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur J Heart Fail*;12(9):990-4.
231. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant*;29(1):1-10.
232. Milla F, Pinney SP, Anyanwu AC. Indications for heart transplantation in current era of left ventricular assist devices. *Mt Sinai J Med*;79(3):305-16.
233. Yu DS, Thompson DR, Lee DT. Disease management programmes for older people with heart failure: crucial characteristics which improve post-discharge outcomes. *Eur Heart J* 2006;27(5):596-612.
234. De la Porte PW, Lok DJ, van Veldhuisen DJ, van Wijngaarden J, Cornel JH, Zuithoff NP, et al. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study. *Heart* 2007;93(7):819-25.
235. Jaarsma T, van der Wal MH, Lesman-Leegte I, Luttik ML, Hogenhuis J, Veeger NJ, et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med* 2008;168(3):316-24.
236. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with

- chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet* 1999;354(9184):1077-83.
237. Blue L, McMurray J. How much responsibility should heart failure nurses take? *Eur J Heart Fail* 2005;7(3):351-61.
238. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, Mattera JA, Roumanis SA, Radford MJ, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(1):83-9.
239. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111(2):179-85.
240. Gurne O, Conraads V, Missault L, Mullens W, Vachierys JL, Van Mieghem W, et al. A critical review on telemonitoring in heart failure. *Acta Cardiol*;67(4):439-44.
241. Savard LA, Thompson DR, Clark AM. A meta-review of evidence on heart failure disease management programs: the challenges of describing and synthesizing evidence on complex interventions. *Trials* 2012;12:194.
242. Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS, Osterziel KJ, Gazelle GS, Dietz R, et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail* 2006;12(7):554-67.
243. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005;7(7):1133-44.

244. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2007;334(7600):942.
245. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011;123(17):1873-80.
246. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(24):2301-9.
247. Atienza F, Anguita M, Martinez-Alzamora N, Osca J, Ojeda S, Almenar L, et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Fail* 2004;6(5):643-52.
248. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart* 1998;80(5):442-6.
249. Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B, Stajduhar KC, Kwan MD, Ellis R, et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation* 2004;110(23):3518-26.
250. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, Van Anden E, Brinker JA, Thiemann DR, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):471-80.

251. Naylor MD, Brooten D, Campbell R, Jacobsen BS, Mezey MD, Pauly MV, et al. Comprehensive discharge planning and home follow-up of hospitalized elders: a randomized clinical trial. *Jama* 1999;281(7):613-20.
252. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998;158(10):1067-72.
253. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333(18):1190-5.
254. Brotons C, Falces C, Alegre J, Ballarin E, Casanovas J, Cata T, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a home-based intervention in patients with heart failure: the IC-DOM study. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(4):400-8.
255. Giordano A, Scalvini S, Zanelli E, Corra U, Longobardi GL, Ricci VA, et al. Multicenter randomised trial on home-based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2009;131(2):192-9.
256. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;25(18):1570-95.
257. Ditewig JB, Blok H, Havers J, van Veenendaal H. Effectiveness of self-management interventions on mortality, hospital readmissions, chronic heart failure hospitalization rate and quality of life in patients with chronic heart failure: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2010;78(3):297-315.

258. Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005;91(7):899-906.
259. Tsuyuki RT, Fradette M, Johnson JA, Bungard TJ, Eurich DT, Ashton T, et al. A multicenter disease management program for hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail* 2004;10(6):473-80.
260. Balk AH, Davidse W, Dommelen P, Klaassen E, Caliskan K, van der Burgh P, et al. Tele-guidance of chronic heart failure patients enhances knowledge about the disease. A multi-centre, randomised controlled study. *Eur J Heart Fail* 2008;10(11):1136-42.
261. Jaarsma T, Halfens R, Huijter Abu-Saad H, Dracup K, Gorgels T, van Ree J, et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1999;20(9):673-82.
262. Ledwidge M, Ryan E, O'Loughlin C, Ryder M, Travers B, Kieran E, et al. Heart failure care in a hospital unit: a comparison of standard 3-month and extended 6-month programs. *Eur J Heart Fail* 2005;7(3):385-91.
263. Nguyen V, Ducharme A, White M, Racine N, O'Meara E, Zhang B, et al. Lack of long-term benefits of a 6-month heart failure disease management program. *J Card Fail* 2007;13(4):287-93.
264. Nucifora G, Albanese MC, De Biaggio P, Caliandro D, Gregori D, Goss P, et al. Lack of improvement of clinical outcomes by a low-cost, hospital-based heart failure management programme. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(8):614-22.
265. Smith B, Forkner E, Zaslow B, Krasuski RA, Stajduhar K, Kwan M, et al. Disease management produces limited quality-of-life improvements in patients

- with congestive heart failure: evidence from a randomized trial in community-dwelling patients. *Am J Manag Care* 2005;11(11):701-13.
266. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. *N Engl J Med* 1996;334(22):1441-7.
267. Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Smith R, et al. Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. *Bmj* 2007;334(7603):1098.
268. Morcillo C, Valderas JM, Aguado O, Delas J, Sort D, Pujadas R, et al. Evaluation of a home-based intervention in heart failure patients. Results of a randomized study. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(6):618-25.
269. Ojeda S, Anguita M, Delgado M, Atienza F, Rus C, Granados AL, et al. Short- and long-term results of a programme for the prevention of readmissions and mortality in patients with heart failure: are effects maintained after stopping the programme? *Eur J Heart Fail* 2005;7(5):921-6.
270. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):315-22.
271. Lupon J, Parajon T, Urrutia A, Gonzalez B, Herreros J, Altimir S, et al. Reduction in heart failure hospitalization rate during the first year of follow-up at a multidisciplinary unit. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(4):374-80.
272. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the

- primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail* 2011;13(9):1028-40.
273. Capomolla S, Febo O, Ceresa M, Caporotondi A, Guazzotti G, La Rovere M, et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(7):1259-66.
274. Stromberg A, Martensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlstrom 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;24(11):1014-23.
275. Goldberg LR, Piette JD, Walsh MN, Frank TA, Jaski BE, Smith AL, et al. Randomized trial of a daily electronic home monitoring system in patients with advanced heart failure: the Weight Monitoring in Heart Failure (WHARF) trial. *Am Heart J* 2003;146(4):705-12.
276. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1654-64.
277. Wakefield BJ, Ward MM, Holman JE, Ray A, Scherubel M, Burns TL, et al. Evaluation of home telehealth following hospitalization for heart failure: a randomized trial. *Telemed J E Health* 2008;14(8):753-61.
278. Ramachandran K, Husain N, Maikhuri R, Seth S, Vij A, Kumar M, et al. Impact of a comprehensive telephone-based disease management programme on quality-of-life in patients with heart failure. *Natl Med J India* 2007;20(2):67-73.



279. Del Sindaco D, Pulignano G, Minardi G, Apostoli A, Guerrieri L, Rotoloni M, et al. Two-year outcome of a prospective, controlled study of a disease management programme for elderly patients with heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8(5):324-9.
280. Dunagan WC, Littenberg B, Ewald GA, Jones CA, Emery VB, Waterman BM, et al. Randomized trial of a nurse-administered, telephone-based disease management program for patients with heart failure. *J Card Fail* 2005;11(5):358-65.
281. Shively M, Kodiath M, Smith TL, Kelly A, Bone P, Fetterly L, et al. Effect of behavioral management on quality of life in mild heart failure: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2005;58(1):27-34.
282. Varma S, McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Varma M. Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes. *Pharmacotherapy* 1999;19(7):860-9.
283. Domingo M, Lupon J, Gonzalez B, Crespo E, Lopez R, Ramos A, et al. [Noninvasive remote telemonitoring for ambulatory patients with heart failure: effect on number of hospitalizations, days in hospital, and quality of life. CARME (CAtalan Remote Management Evaluation) study]. *Rev Esp Cardiol*;64(4):277-85.
284. Martensson J, Stromberg A, Dahlstrom U, Karlsson JE, Fridlund B. Patients with heart failure in primary health care: effects of a nurse-led intervention on health-related quality of life and depression. *Eur J Heart Fail* 2005;7(3):393-403.
285. Jaarsma T, Halfens R, Tan F, Abu-Saad HH, Dracup K, Diederiks J. Self-care and quality of life in patients with advanced heart failure: the effect of a supportive educational intervention. *Heart Lung* 2000;29(5):319-30.

286. DeWalt DA, Malone RM, Bryant ME, Kosnar MC, Corr KE, Rothman RL, et al. A heart failure self-management program for patients of all literacy levels: a randomized, controlled trial [ISRCTN11535170]. *BMC Health Serv Res* 2006;6:30.
287. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramée A, McMurray JJ, Naylor MD, et al. What works in chronic care management: the case of heart failure. *Health Aff (Millwood)* 2009;28(1):179-89.
288. Krumholz HM, Currie PM, Riegel B, Phillips CO, Peterson ED, Smith R, et al. A taxonomy for disease management: a scientific statement from the American Heart Association Disease Management Taxonomy Writing Group. *Circulation* 2006;114(13):1432-45.
289. Van der Wal MH, Jaarsma T, Moser DK, Veeger NJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J* 2006;27(4):434-40.
290. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005;26(16):1653-9.
291. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *Jama* 1990;263(10):1385-9.
292. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, Matejka G, Persson B, Fagerberg B. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(8):1254-60.
293. Vitovec J, Spinar J. [Beta-blockers in the treatment of chronic heart failure. How should results of clinical studies be introduced into clinical practice]. *Vnitr Lek* 2000;46(3):161-5.

294. Roig E, Perez-Villa F, Cuppoletti A, Castillo M, Hernandez N, Morales M, et al. Specialized care program for end-stage heart failure patients. Initial experience in a heart failure unit. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(2):109-16.
295. Philbin EF. Comprehensive multidisciplinary programs for the management of patients with congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 1999;14(2):130-5.
296. Michalsen A, Konig G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80(5):437-41.
297. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988;148(9):2013-6.
298. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(12):1290-5.
299. Stewart S, Vandebroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159(3):257-61.