



DETERMINANTES Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA TITULACIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y BETABLOQUEADORES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA. CLÍNICA DE FALLA CARDIACA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO DR. ARNULFO ARIAS MADRID. PANAMÁ, FEBRERO 2017 – NOVIEMBRE 2018.

DETERMINANTS AND CLINICAL OUTCOMES OF UPTITRATION OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE INHIBITORS AND BETA-BLOCKERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION. HEART FAILURE CLINIC OF DR. ARNULFO ARIAS MADRID HOSPITAL COMPLEX, FEBRUARY 2017 - NOVEMBER 2018.

*Valdés Camaño, Miguel Ángel**; *Aguirre, José Manuel †*; *González, Liberato ‡*

** Especialista en Medicina Interna y Médico Residente de Cardiología. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.
Email: cowboy0985@gmail.com*

*† Médico Especialista en Medicina Interna, Cardiología, Electrofisiología y Estimulación Cardíaca.
Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.*

‡ Médico Especialista en Medicina Interna y Cardiología. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.

RESUMEN

Introducción: múltiples estudios han demostrado que los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) (que incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y los bloqueadores de los receptores de angiotensina [BRA]) y los betabloqueadores (BB), disminuyen el riesgo de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC), en los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER). No obstante, en la práctica clínica, la proporción de pacientes que alcanzan las dosis estudiadas en estos ensayos es pequeña.

Métodos: mediante un estudio prospectivo, identificamos los pacientes con ICFER, ingresados a la Clínica de Falla Cardíaca del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid entre febrero y agosto de 2017, y se les dio seguimiento hasta noviembre de 2018. Se definió dosis altas como iguales o superiores a 50% y dosis bajas como inferiores a 50%, tanto de ISRAA como de BB.

Resultados: identificamos 54 pacientes; 35.8% alcanzaron dosis altas de ISRAA y 37.7% lograron dosis altas de BB. La tasa de hospitalización por IC en el grupo de dosis altas versus bajas de ISRAA fue de 0% versus 25% (p: 0.024) y de 0% contra 27.3% en el grupo de dosis altas versus bajas de BB (p: 0.010).

Conclusiones: la utilización de dosis altas de ISRAA y de BB reduce el riesgo de hospitalización por IC en los pacientes con ICFER, en comparación con dosis bajas.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueador de los receptores de angiotensina, betabloqueador.

ABSTRACT

Introduction: Multiple trials have shown that renin angiotensin aldosterone system inhibitors (RAASI) (including angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEI] and angiotensin receptor blockers [ARB]) and beta-blockers (BB) reduce the risk of mortality and heart failure (HF) hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). However, in clinical practice, the proportion of patients reaching the doses studied in these trials is small.

Methods: through a prospective study, we identified patients with HFREF, admitted to Heart Failure Clinic of Dr. Arnulfo Arias Madrid Hospital Complex between February and August 2017, and were followed until November 2018. High doses were defined as equal to or greater than 50% and low doses as less than 50%, both ISRAA and BB

Results: we identified 54 patients; 35.8% reached high doses of RAASI and 37.7% achieved high doses of BB. HF hospitalization rate in high-dose versus low-dose RAASI group was 0% versus 25% (p: 0.024), and 0% vs. 27.3% in high-dose versus low-dose beta-blocker group (p: 0.010)

Conclusions: use of high doses of RAASI and BB reduces the risk of HF hospitalization in patients with HFREF, compared with low doses.

Key words: heart failure, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, beta-blocker.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC), también conocida como falla cardíaca, se define como un síndrome clínico caracterizado



Artículo Original

Valdés Camaño, Miguel Ángel; Aguirre, José Manuel; González, Liberato

por síntomas típicos (disnea, fatiga e hinchazón de tobillos) que pueden acompañarse de signos característicos (presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edemas periféricos) y está causado por una alteración estructural o funcional del corazón, que provoca una reducción del gasto cardiaco o una elevación de las presiones intracardiacas, en reposo o durante el esfuerzo^{1,2}. Es una condición clínica con elevada incidencia y prevalencia a nivel mundial, con un incremento constante del número de ingresos por IC, de las muertes atribuibles a IC y de los costos asociados a la asistencia de los pacientes con IC³.

De acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la IC se clasifica en IC con fracción de eyección reducida (ICFER) si ésta es menor de 40%, IC con fracción de eyección intermedia (ICFEI) si la misma está entre 40 y 49%, e IC con fracción de eyección preservada (ICFEP), si dicho parámetro es igual o mayor a 50%^{1,2}. Esta clasificación es muy importante, ya que la gran mayoría de las estrategias farmacológicas están dirigidas al manejo de la ICFER. De hecho, existe una amplia evidencia de que los inhibidores del sistema renina - angiotensina - aldosterona (ISRAA) (que incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y los bloqueadores del receptor de angiotensina II [BRA]) y los betabloqueadores (BB) constituyen la base del tratamiento farmacológico inicial de la ICFER para reducir el riesgo de muerte y hospitalización por IC, en adición a las medidas no farmacológicas¹⁻⁹. Por el contrario, la evidencia de este tipo de medicamentos es muy limitada en los pacientes con ICFEP e ICFEI².

Entre los estudios que han demostrado reducción del riesgo de muerte y hospitalización por IC en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida con los IECA están: “Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study”¹⁰ y “Studies of Left Ventricular Dysfunction”¹¹ con enalapril, “Survival and Ventricular Enlargement”¹² con captopril, “Acute Infarction Ramipril Efficacy”¹³ con ramipril, “Trandolapril Cardiac Evaluation”¹⁴ con trandolapril y “Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival”¹⁵ con lisinopril.

Los BRA están indicados para reducir el riesgo de muerte y hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes que no toleran un IECA debido a tos o angioedema². Algunos de los estudios que apoyan esta recomendación son: “Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity-Alternative Study”¹⁶ con candesartán, “Valsartan Heart Failure Trial”¹⁷ con valsartán y “Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan”¹⁸ con losartán.

En cuanto a los BB, los estudios correspondientes son: “Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II”¹⁹ con bisoprolol, “Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure”²⁰ con metoprolol, “Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study”²¹ con carvedilol, y “Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure”²² con nebivolol.

En diversos estudios se ha mostrado tendencia hacia la superioridad de dosis más altas de ISRAA y BB en comparación con dosis más bajas en cuanto a resultados clínicos en pacientes con ICFER. Entre ellos destacan los estudios “Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival”¹⁵ y “Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan”¹⁸, previamente mencionados, y otros tales como “Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment”²³, “Improved Outcomes in Heart Failure Treated With High-Dose ACE Inhibitors and ARBs: A Population-Based Study”²⁴, “Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training”²⁵, “Uptitration of Renin-Angiotensin System Blocker and Beta-Blocker Therapy in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Versus Preserved Left Ventricular Ejection Fractions”²⁶, y el más reciente, “Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure”²⁷.

Sin embargo, en la práctica clínica diaria, no todos los pacientes alcanzan las dosis recomendadas^{27, 28}, esto puede ser causado por hipotensión, bradicardia, disfunción renal y trastornos electrolíticos, pero también puede estar relacionado con una adherencia inadecuada al régimen terapéutico²⁷.

Actualmente no se dispone de estudios en Panamá ni en el resto de América Latina, que hayan evaluado la relación entre las dosis óptimas vs subóptimas de ISRAA y BB y los resultados en cuanto a mortalidad y hospitalizaciones por IC. Por este motivo se justifica la realización de un estudio al respecto, tanto para enriquecer las estadísticas locales y nacionales, como para también identificar los factores determinantes y buscar probables soluciones para disminuir la subutilización de estos medicamentos en los pacientes con IC. Entre los objetivos de este estudio están describir las características de los pacientes con ICFER de la Clínica de Falla Cardiaca del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre febrero de 2017 a noviembre de 2018, que utilizan ISRAA y de los que utilizan BB, y determinar su relación con el riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC.



METODOLOGÍA

Se realizó un estudio no experimental, transversal, correlacional, descriptivo y prospectivo, en el cual se seleccionaron los pacientes ingresados de forma consecutiva a la Clínica de Falla Cardíaca del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid en un periodo de 6 meses comprendidos entre febrero y agosto de 2017, a quienes se les dio seguimiento hasta noviembre de 2018. Estos pacientes, al momento del ingreso a dicha clínica no debieron estar recibiendo ISRAA ni BB, o bien los pueden estar recibiendo en dosis bajas²⁷. Durante los primeros seis meses de tratamiento se realizaron aumentos a las dosis de inhibidores del ISRAA y BB de acuerdo con la práctica clínica habitual del médico tratante, basada en las directrices de manejo de IC²⁷. Posterior a dicho periodo se registraron las características basales de los pacientes, los cuales fueron divididos en cuatro grupos: dosis altas de ISRAA, dosis bajas de ISRAA, dosis altas de BB y dosis bajas de BB. Se definió dosis altas como iguales o superiores a 50% y dosis bajas como inferiores a 50%, tanto de ISRAA como de BB.

Luego, los pacientes entraron en seguimiento a través de citas en la Clínica de Falla Cardíaca; los investigadores revisaron dichas citas de seguimiento en los expedientes clínicos hasta noviembre de 2018. Durante esta fase, a través de los expedientes clínicos, se recopiló información respecto a muerte y número de rehospitalizaciones por IC.

Criterios de inclusión

- Edad igual o mayor a 14 años al momento del estudio.
- IC con FEVI $\leq 40\%$ ²⁷ de etiología isquémica o no isquémica.
- Al menos dos visitas a la Clínica de Falla Cardíaca en los primeros 3 meses.
- No estar recibiendo ISRAA ni BB, o bien estarlos recibiendo en dosis $< 50\%$ de las dosis recomendadas.

Criterios de exclusión

- Presencia de valvulopatías primarias moderadas o severas, cardiopatías congénitas o enfermedades del pericardio como causa de la IC.
- Fallecimiento durante la fase de optimización²⁷.
- Retiro del paciente durante la fase de optimización²⁷.

El universo de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de IC ingresados a la Clínica de Falla Cardíaca del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid en el periodo comprendido entre febrero a agosto de 2017. Debido al pequeño número estimado del universo de estudio, la muestra fue no probabilística, igual al universo de estudio.

RESULTADOS

El universo de pacientes reclutados en la clínica de Falla Cardíaca entre febrero y agosto de 2017 fue de 95 pacientes. Luego de aplicados los criterios de inclusión y exclusión, nuestra muestra corresponde a 54 pacientes (ver tabla 1)

Tabla 1: Descripción del número de pacientes excluidos del estudio.

Descripción	Número de pacientes
Criterios de exclusión	
• FEVI mayor de 40%	27
• Número inadecuado de citas	8
• Expedientes incompletos	2
• Valvulopatía primaria moderada/severa	1
• Cardiopatía congénita	1
• FEVI no especificada	1
• Fallecimiento antes del final de la fase de optimización	1
Pacientes excluidos	41

FUENTE: Base de datos, Clínica de Falla Cardíaca. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Febrero 2017 - noviembre 2018.

La duración promedio de la fase de seguimiento fue de 14.8 ± 2.2 meses. La edad promedio fue de 61.8 ± 11.7 años; el 48% (26 pacientes) fueron varones. El 50% (27 pacientes) tienen cardiopatía isquémica como etiología de la ICFER. En 17 de estos pacientes (63%) se les realizó cateterismo cardíaco, en el cual se encontró enfermedad significativa de un solo vaso coronario epicárdico en 6 pacientes, enfermedad de dos vasos en 5 pacientes, enfermedad de 3 vasos en 5 pacientes (de éstos, 2 pacientes tenían, además, compromiso del tronco coronario izquierdo [TCI]), y enfermedad aislada del TCI en un paciente. De los pacientes con etiología isquémica, 6 (22%) tuvieron antecedente de infarto agudo de miocardio. En cuanto al manejo de los pacientes con anatomía coronaria demostrada a través de cateterismo cardíaco, 3 pacientes (18%) fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, 4 (24%) fueron llevados a cirugía de derivación arterial coronaria, 5 (29%) siguieron manejo médico y 5 (29%) estaban en espera de pruebas de viabilidad miocárdica para definir manejo.

En el 50% restante cuya etiología es no isquémica, los podemos subdividir de la siguiente forma: (ver tabla 2).



Tabla 2: Pacientes con ICFER de etiología no isquémica.

Etiología	Número (porcentaje)
Hipertensiva	5 (9.3)
Quimioterapia	4 (7.4)
Miocarditis	3 (5.6)
Miocardopatía no compactada	2 (3.7)
Alcohólica	1 (1.9)
Genéticas (deleción 6p22)	1 (1.9)
Miocardopatía dilatada idiopática	11 (20.3)

FUENTE: Base de datos, Clínica de Falla Cardíaca. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Febrero 2017 - noviembre 2018.

Entre los estudios diagnósticos complementarios realizados, a todos los pacientes (100%) se les realizó ecocardiograma, debido que fue el estudio primordial para la evaluación de la FEVI, en tanto que en 32 pacientes (59%) se les efectuó cateterismo cardíaco (en 15 de estos cateterismos no se encontraron lesiones angiográficamente significativas en las principales arterias coronarias epicárdicas) y en 12 pacientes (22%) se les realizó resonancia magnética cardíaca.

El 48% (26 pacientes) presentaron hospitalización por IC en el año previo al inicio del estudio. La mediana de la duración de la IC fue de 1.9 ± 2.2 años; 9.3% (5 pacientes) presentaban fibrilación auricular, 64.8% (35 pacientes) eran hipertensos y 38.9% (21 pacientes), diabéticos. El índice de masa corporal promedio fue de 27.7 ± 5.9 Kg/m².

En cuanto a los signos vitales basales, la frecuencia cardíaca promedio fue de 69 ± 9 lpm, la presión arterial sistólica, de 121.5 ± 18.8 mmHg y la presión arterial diastólica, de 69.7 ± 10.6 mmHg.

La FEVI promedio fue de $31.6 \pm 5.7\%$. En 22 pacientes (40.7%), se documentaron ecocardiogramas de seguimiento, en cuyo caso el promedio de FEVI fue de $40.1 \pm 12.2\%$; entre ellos destacan 7 pacientes que cumplieron criterios para IC con FEVI recuperada.

La siguiente es la distribución de los pacientes de acuerdo a la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), tanto al inicio del estudio como a los 6 meses (ver tablas 3 y 4).

Tabla 3: Clase funcional NYHA al inicio del estudio.

Clase funcional NYHA	Número de pacientes	Porcentaje (%)
I	9	16.7
II	24	44.4
III	21	38.9
TOTAL	54	100.0

FUENTE: Base de datos, Clínica de Falla Cardíaca. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Febrero 2017 - noviembre 2018.

Tabla 4: Clase funcional NYHA 6 meses luego del inicio de la optimización.

Clase funcional NYHA	Número de pacientes	Porcentaje (%)
I	27	50.9
II	19	35.9
III	7	13.2
TOTAL	53*	100.00

* En uno de los pacientes no se especificó la clase funcional.

FUENTE: Base de datos, Clínica de Falla Cardíaca. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Febrero 2017 - noviembre 2018

En todos los pacientes el péptido natriurético utilizado fue el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés). El nivel promedio de BNP al momento de la optimización fue de 515 ± 697 pg/ml, registrado en 52 pacientes (96.3%). En 40 de ellos (74.1%) se realizaron controles de BNP, cuyos niveles en promedio fueron de 444 ± 793 pg/ml. En cuanto a la función renal, la tasa de filtración glomerular promedio fue de 60.8 ± 25.7 ml/min, registrada a partir de los niveles de creatinina sérica, registrados en 51 pacientes (94.4%).

El IECA utilizado predominantemente fue el perindopril, y el BRA fue el candesartán. El BB utilizado fue el carvedilol. Entre los pacientes que utilizaron ISRAA (n=42), 28 pacientes (67%) utilizaron IECA, y 14 (33%) utilizaron BRA. El porcentaje de pacientes que alcanzaron dosis altas de ISRAA fue de 35.8% y el de BB fue de 37.7%.

En cuanto a otras terapias utilizadas, el 85.2% de los pacientes utilizaron espirolactona, cuya dosis promedio fue de 23.6 ± 6.5 mg. La ivabradina fue utilizada en el 48.1% de los pacientes, con una dosis promedio de 8.8 ± 2.6 mg.



Un solo paciente (1.9%) utilizó antagonista de angiotensina con inhibidor de neprilsina. Por otro lado, en el ámbito de los dispositivos, 2 pacientes (3.7%) requirieron marcapaso permanente, 15 pacientes (27.8%) requirieron desfibrilador automático implantable (DAI) y 10 pacientes (18.5%) ameritaron terapia de resincronización cardiaca (TRC). De estos dos últimos tipos de dispositivos, a 7 pacientes (14.8%) se les colocaron ambos (TRC-DAI).

Al evaluar diferencias en las características basales de los pacientes con dosis altas versus dosis bajas, en cuanto a los ISRAA dichas características fueron similares, excepto por una mayor proporción de pacientes hipertensos (84% vs. 56%, $p=0.036$) y un menor porcentaje de uso de espirolactona (74% vs. 91%, $p=0.039$) en el grupo de altas dosis. Por su parte, en cuanto a los BB, se encontró un porcentaje significativamente mayor de pacientes con TRC (35% vs. 9.1%, $p=0.02$) en el grupo de altas dosis.

No se logró recabar información suficiente, relevante al motivo por el cual algunos pacientes no lograron alcanzar dosis altas de ISRAA y/o BB. Sin embargo, cabe resaltar que 4 pacientes (7.4%) fueron clasificados en el grupo de “dosis bajas” de ISRAA debido a que utilizaban irbesartán, que es un BRA sin evidencia sólida en IC.

Las tasas de hospitalización por IC de acuerdo al uso de ISRAA fueron de 25% en los pacientes que recibieron dosis bajas, y de 0% en los pacientes que recibieron dosis altas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Ver tabla 5)

Tabla 5: Tasas de hospitalización por IC de acuerdo a la dosis alcanzada de ISRAA.

Grupo de dosis	Hospitalización	No hospitalización	Total
Dosis bajas	9	27	36
Dosis altas	0	17	17
TOTAL	9	44	53*

χ^2 : 5.12; p : 0.024

* En uno de los pacientes no se especificó la dosis de ISRAA

FUENTE: Base de datos, Clínica de Falla Cardíaca. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Febrero 2017 - noviembre 2018.

De acuerdo al uso de BB, las tasas de hospitalización por IC fueron de 27.3% en los pacientes con dosis bajas, y de 0% en los pacientes con dosis altas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 6)

Tabla 6: Tasas de hospitalización por IC de acuerdo a la dosis alcanzada de BB.

Grupo de dosis	Hospitalización	No hospitalización	Total
Dosis bajas	9	24	33
Dosis altas	0	20	20
TOTAL	9	44	53*

χ^2 : 6.57; p : 0.010

* En uno de los pacientes no se especificó la dosis de BB

FUENTE: Base de datos, Clínica de Falla Cardíaca. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Febrero 2017 - noviembre 2018.

Hubo 4 muertes (7.4%); todas ellas ocurrieron en los grupos de bajas dosis, tanto de ISRAA como de BB, representando una tasa de mortalidad por todas las causas de 11.1% en el grupo de dosis bajas de ISRAA y de 12.1% en el grupo de BB. No obstante, en ninguno de los dos grupos, la mortalidad por todas las causas fue significativamente más alta que la de los grupos de dosis altas de estos medicamentos (p para ISRAA: 0.152; p para BB: 0.105). Cabe destacar que todas las muertes fueron de tipo cardiovascular, específicamente muertes por IC.

Un hallazgo importante es que no se encontraron diferencias significativas en los niveles promedio de BNP de control entre los grupos de dosis bajas y altas de ISRAA (563 vs 168 pg/ml, p : 0.169) ni entre los grupos de dosis bajas y altas de BB (499 vs 331 pg/ml, p : 0.266). Tampoco, al analizar el grupo de ISRAA, se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron dosis altas entre IECA y ARA-II (54 vs. 43%, $p=0.59$)

DISCUSIÓN

En comparación con el estudio BIostat-CHF, estudio multinacional europeo que evaluó la titulación de los ISRAA y los BB en pacientes con ICFER²⁷, los pacientes de nuestro estudio son más jóvenes (61.8 ± 11.7 vs 68 ± 12 años) y de predominio femenino (52% vs 24%). La proporción de pacientes con etiología isquémica es similar (50% vs 55%), no así la proporción de pacientes con hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el año previo al ingreso a la clínica de Falla Cardíaca, mucho mayor en nuestro estudio (48% vs 32%).

El tiempo de evolución de la insuficiencia cardíaca (mediana de 1.0 año, rango intercuartiles: 0.67 – 2 años) es mucho menor en nuestro estudio que en el estudio BIostat-CHF (mediana de 8 años, rango intercuartiles: 3.6 – 13.3 años).



Artículo Original

Valdés Camaño, Miguel Ángel; Aguirre, José Manuel; González, Liberato

De igual forma, es mucho menor la proporción de pacientes con fibrilación auricular en nuestro grupo de estudio (9.3% vs 43%). Hubo similar proporción de pacientes hipertensos (64.8% vs 61%) y mayor porcentaje de diabéticos (38.9% vs 32%) en nuestro estudio.

En cuanto a los parámetros antropométricos y los signos vitales, el índice de masa corporal fue similar en ambos estudios (28 ± 5.52 kg/m² en el BIOSTAT-CHF vs 27.7 ± 5.9 kg/m² en nuestro estudio). De igual forma, la presión arterial sistólica fue similar en nuestro trabajo (121.5 ± 18.8 mmHg) con respecto al BIOSTAT-CHF (124 ± 21 mmHg). La frecuencia cardiaca (79 ± 19 lpm vs 69 ± 9 lpm) y la presión arterial diastólica (76 ± 13 mmHg vs 69.7 ± 10.6 mmHg) fueron superiores en el estudio BIOSTAT-CHF.

La mediana de FEVI en el estudio BIOSTAT-CHF (30%, rango intercuartiles: 25-35%) es bastante similar a la FEVI promedio de nuestra investigación ($31.6 \pm 5.7\%$). En cuanto a la clase funcional, hay un aumento en la proporción de pacientes con clase funcional NYHA I (50.9%) en el seguimiento, con respecto a la proporción de ese mismo grupo de pacientes al ingreso en la clínica de Falla Cardíaca (16.7%). No se exploró el análisis en cuanto a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis altas vs dosis bajas de ISRAA y BB con respecto a cambios en la clase funcional.

No es posible comparar los niveles de péptidos natriuréticos de nuestra investigación (BNP) con los del estudio BIOSTAT-CHF (NT-proBNP). La tasa de filtración glomerular fue mayor en el estudio BIOSTAT-CHF (66.7 ± 23.66 ml/min vs 60.8 ± 25.7 ml/min).

El porcentaje de pacientes que alcanzaron dosis altas de ISRAA llegó hasta 35.8% en los primeros 6 meses del ingreso a la Clínica de Falla Cardíaca. En cuanto a los BB, esta proporción fue de 37.7%. Estos porcentajes son superiores a los del estudio BIOSTAT-CHF (22% y 12% respectivamente).

Los porcentajes de pacientes que utilizaron antagonistas de la aldosterona (85.2%), DAI (27.8%) y TRC (18.5%) fueron superiores a los del estudio PARADIGM, estudio aleatorizado que evaluó el beneficio del sacubitrilo – valsartán en pacientes con ICFER²⁸ (55.6%, 14.8% y 8.9%, respectivamente).

Al igual que en el estudio BIOSTAT-CHF, los pacientes que alcanzaron dosis altas de ISRAA y de BB tuvieron significativamente menores tasas de hospitalización por IC.

En el estudio de Verbrugge y colaboradores²⁶, se observaron hallazgos similares con los ISRAA titulados exitosamente luego de 6 meses, mas no con los BB. Por otro lado, en cuanto a la mortalidad por todas las causas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dosis altas y bajas, ni en los ISRAA ni en los BB. Esto contrasta con los hallazgos del estudio BIOSTAT-CHF, que mostraron un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad por todas las causas en los pacientes que utilizaban menos del 50% de la dosis recomendada de ISRAA y en los que utilizaban menos de 100% de la dosis recomendada de BB. Verbrugge y colaboradores mostraron beneficios estadísticamente significativos tanto con ISRAA como con BB titulados exitosamente luego de 6 meses. Consideramos que la no significancia en las tasas de mortalidad por todas las causas entre los grupos de dosis altas y dosis bajas, tanto de ISRAA como de BB, obedece a una combinación de un tamaño pequeño de la muestra y un corto periodo de seguimiento.

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, es un estudio pequeño y no aleatorizado. Segundo, sólo se revisaron los expedientes del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, por lo cual puede haber subregistro de las hospitalizaciones por IC que se pudieran haber dado en otras instalaciones de salud. Tercero, no se especifican otros medicamentos (y por ende, las dosis de los mismos) como los diuréticos o digitálicos, que pueden influenciar la titulación de los ISRAA y de los BB. Cuarto, aún tenemos muchos pacientes de etiología no isquémica como de etiología desconocida; es probable que, teniendo un diagnóstico específico, el manejo específico del mismo impacte positivamente en la evolución clínica, además de los ISRAA y de los BB.

Entre los aportes de este estudio están proporcionar el grado de titulación de los ISRAA y de los BB en los pacientes con ICFER de la principal clínica de IC de nuestro país, la Clínica de Falla Cardíaca del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, y su influencia en las tasas de mortalidad por todas las causas y de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En conclusión, la utilización de dosis altas de ISRAA y de BB reduce el riesgo de hospitalización por IC en los pacientes con ICFER, en comparación con dosis bajas. Hace falta un mayor seguimiento y estudios adicionales para evaluar su efecto en la mortalidad por todas las causas.



AGRADECIMIENTOS

A los asesores, y al personal de la Clínica de Falla Cardíaca y de Registros Médicos del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski, P., Voors, A., Anker, S., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A...van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehw128
2. Marzal, D., López-Sendón, J., Rodríguez, L. (2016). Proceso asistencial simplificado de la insuficiencia cardíaca. *Sociedad Española de Cardiología*.
3. Mann D. (2016). Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida. En Mann, D., Zipes, D., Libby, P., Bonow, R., Braunwald, E. Braunwald, Tratado de Cardiología, pp 512 y 527-531. Editorial Elsevier.
4. LaRue, S., Joseph, S. (2014). Evaluation and management of systolic heart failure. En Cuculich, P., Kates, A., De Fer, T. *Cardiology Subspecialty Consult*, pp 240-242. Editorial Wolters Kluwer.
5. Yancy, C., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey J, D., Drazner, M... Wilkoff, B. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* Volume 62, Issue 16, October 2013. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
6. Mehra, M. (2016). Insuficiencia cardíaca: tratamiento. En Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., Loscalzo, J. Harrison, *Principios de Medicina Interna*. 19ª Edición, pp 1510-1512
7. Chatterjee, S., Biondi-Zoccai, G., Abbate, A., D'Ascenzo, F., Castagno, D., Van Tassell, B...Lichstein, E. (2013). Benefits of b-blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346:f55.
8. Ahmad, T., Butler, J., Borlaug, B. (2017). The diagnosis and management of chronic heart failure. En Fuster, V., Harrington, R., Narula, J., Eapen, Z. *Hurst's The Heart*, pp 1700, 06-8. Editorial McGraw Hill.
9. Burnett, H., Earley, A., Voors, A., Senni, M., McMurray, J., Deschaseaux, C...Cope, S. (2017). Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. 2017; 10: e003529.
10. 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; 316:1429-1435.
11. 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; 325:293-302.
12. Pfeffer, M., Braunwald, E. Moyé, L., Basta, L., Brown, E., Cuddy, T... Hawkins, M. (1992). Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction — Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993 Oct 2; 342(8875):821-8.
14. Køber, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, J., Bagger, H., Eliassen, P, Lyngborg, K... Camm A. (1995). A Clinical Trial of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-6.
15. Packer, M., Poole-Wilson, P., Armstrong, P., Cleland J., Horowitz J., Massie B... Uretsky B. (1999). 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: 2312-8.
16. Granger, C., McMurray, J., Yusuf, S., Held, P., Michelson, E., Olofsson, B...Swedberg, K (2003). 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; 362:772-6.
17. Maggioni, A., Anand, I., Gottlieb, S., Latini, R., Tognoni, G...Cohn, J. (2002). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414-21.
18. Konstam, M., Neaton, J., Dickstein, K., Drexler, H., Komajda, M., Martinez, F...Poole-Wilson, P. Effects of highdose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study):



- a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840–8.
19. CIBIS-II Investigators and Committees. (1999). The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9146):9–13.
 20. Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., Wedel, H., Waagstein, F., Kjekshtus, J...Deedwania, P. (2000). 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.
 21. Packer, M., Fowler, M., Roecker, E., Coats, A., Katus, H., Krum, H...DeMets, D. (2002). 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: 2194–9.
 22. Flather, M., Shibata, M., Coats, A., Van Veldhuisen, D., Parkhomenko, A., Borbola, J...Poole-Wilson P. (2005). Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26: 215–25.
 23. Bristow, M., Gilbert, E., Abraham, W., Adams, K., Fowler, M., Hershberger, R...Shusterman, N. (1996). Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807–16
 24. Egiziano, G., Pilote, L., Behloul, H., Daskalopoulou, S. (2012). Improved outcomes in heart failure treated with high-dose ACE inhibitors and ARBs: a population-based study. *Arch Intern Med* 2012; 172:1263e1265.
 25. Fiuzat, M., Wojdyla, D., Kitzman, D., Fleg, J., Keteyian, S., Kraus, W... O'Connor, C. Relationship of beta-blocker dose with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: results from the HF-ACTION (Heart Failure: a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:208e215.
 26. Verbrugge, F, Duchenne, J., Bertrand, P., Dupont, M., Tang, W., Mullens, W. (2013). Uptitration of Renin-Angiotensin System Blocker and Beta-Blocker Therapy in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Versus Preserved Left Ventricular Ejection Fractions. *Am J Cardiol* 2013;112:1913e1920
 27. Ouwerkerk, W., Voors, A., Anker, S., Cleland, J., Dickstein, K., Filippatos, G...Zwinderman. (2017). Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017 Jun 21;38(24):1883-90
 28. Mc Murray, J., Packer, M, Desai A., Gong, J., Lefkowitz, M., Rizcala, A... Zile M. (2014). Angiotensin – Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.