

## Artículo original

## Diferencias en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada o deprimida en pacientes mayores de 70 años que toman bloqueadores beta

Manuel Anguita<sup>a,\*</sup>, Juan C. Castillo<sup>a</sup>, Martín Ruiz<sup>a</sup>, Francisco Castillo<sup>a</sup>, Manuel Jiménez-Navarro<sup>b</sup>, Marisa Crespo<sup>c</sup>, Luis Alonso-Pulpón<sup>d</sup>, Eduardo de Teresa<sup>b</sup>, Alfonso Castro-Beiras<sup>c</sup>, Eulalia Roig<sup>e</sup>, Remei Artigas<sup>f</sup>, Antonio Zapata<sup>f</sup>, Ignacio López de Ullibarri<sup>g</sup> y Javier Muñoz<sup>g</sup>, en representación de los investigadores del estudio OBELICA<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Juan Canalejo, A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Clínica Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento Médico, Laboratorios Menarini, Barcelona, España

<sup>g</sup> Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, A Coruña, España

## Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2011

Aceptado el 6 de julio de 2011

On-line el 15 de octubre de 2011

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Pronóstico

Bloqueadores beta

Función sistólica

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La mayoría de los trabajos han puesto de manifiesto que el pronóstico de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada es tan malo como el de la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida, aunque estos resultados pueden estar sesgados debido a que estos dos tipos de insuficiencia cardiaca tienen características distintas (edad, comorbilidades, tratamiento) que pueden influir en el pronóstico. Nuestro objetivo es evaluar si la morbimortalidad a corto plazo es distinta en estos dos subgrupos de insuficiencia cardiaca, con pacientes homogéneos en cuanto a edad, comorbilidad y tratamiento recibido.

**Métodos:** Analizamos dos grupos de pacientes mayores de 70 años y que pudieran recibir bloqueadores beta, dados de alta consecutivamente tras un ingreso por insuficiencia cardiaca en 53 hospitales españoles (función sistólica deprimida, 245; función sistólica conservada, 374), y se comparó la morbimortalidad cardiovascular a los 3 meses del alta.

**Resultados:** Las medias de edad fueron similares ( $77,5 \pm 4,8$  frente a  $78,2 \pm 5,5$  años). La fracción de eyección ventricular izquierda fue de  $56,2 \pm 8,1\%$  frente a  $33 \pm 6,9\%$  ( $p < 0,001$ ). La incidencia del evento combinado (muerte, ingreso por insuficiencia cardiaca, síndrome coronario agudo o ictus) a los 3 meses del alta fue menor en los pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada (el 13,4 frente al 20,6%;  $p = 0,026$ ). Tener la función sistólica deprimida fue predictor independiente de mayor incidencia de eventos (*odds ratio* = 1,732;  $p = 0,048$ ).

**Conclusiones:** En pacientes de edad similar que reciben el mismo tratamiento, el pronóstico a corto plazo es mejor en los pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada que en aquellos con función sistólica deprimida.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Differences in Outcome of Heart Failure With Preserved or Depressed Systolic Function in Patients Older Than 70 Years Who Receive Beta Blockers

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Most studies have shown that prognosis of heart failure with preserved systolic function is as poor as that of heart failure with depressed systolic function, although these results may be biased by the fact that these types of heart failure have different characteristics (age, comorbidity, treatment), which can influence prognosis. Our aim was to determine whether short-term morbidity and mortality differed in these 2 subgroups of heart failure patients when they were comparable in terms of age, associated comorbidity, and therapy.

**Methods:** We analyzed 2 groups of patients aged >70 years who were candidates to receive beta blockers (preserved systolic function, 245; depressed systolic function, 374), consecutively discharged from 53 participating Spanish hospitals with a diagnosis of heart failure, and compared cardiovascular morbidity and mortality 3 months after discharge.

## Keywords:

Heart failure

Prognosis

Beta blockers

Systolic function

\* Autor para correspondencia: Damasco 2, 2.º 9.ª, 14004 Córdoba, España.

Correo electrónico: manuep.anguita.sspa@juntadeandalucia.es (M. Anguita).

◇ En el anexo se relaciona a los investigadores del estudio OBELICA.

**Results:** Mean age was similar ( $77.5\pm 4.8$  vs  $78.2\pm 5.5$  years). Left ventricular ejection fraction was  $56.2\pm 8.1\%$  vs  $33\pm 6.9\%$  ( $P<.001$ ). The combined event rate (death, hospitalization for heart failure, acute coronary syndrome, or stroke) at 3 months after discharge was lower in patients with heart failure and preserved systolic function (13.4% vs 20.6%;  $P=.026$ ). Depressed systolic function was an independent predictor of greater incidence of events (odds ratio=1.732;  $P=.048$ ).

**Conclusions:** In patients of similar age and receiving similar treatment, short-term prognosis is better in patients with heart failure and preserved systolic function than in those with depressed systolic function.

Full English text available from: [www.revespcardiolog.org](http://www.revespcardiolog.org)

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II  
FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda  
IC: insuficiencia cardiaca  
IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico de gran relevancia, debido a su elevada y creciente prevalencia<sup>1</sup> y sus elevadas morbilidad y mortalidad<sup>2</sup>. Estos problemas se agravan con la edad, ya que su prevalencia aumenta exponencialmente con los años<sup>1</sup> y su pronóstico empeora en pacientes ancianos<sup>3,4</sup>. En las últimas décadas se han desarrollado fármacos que han mejorado el pronóstico de la IC, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), los antialdosterónicos y los bloqueadores beta (BB). Su utilización ha permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>5</sup>, aunque esta mejora sólo se ha traducido en un ligero efecto favorable en la población general de pacientes con IC<sup>2</sup>. Una de las razones para este menor efecto positivo del tratamiento en la población general es que estos fármacos, así como los dispositivos de tratamiento eléctrico (resincronización, desfibriladores implantables), sólo han demostrado su eficacia en casos de IC con función sistólica deprimida<sup>6,7</sup>, mientras que no existe evidencia acerca de su utilidad para mejorar el pronóstico en pacientes con IC y función sistólica conservada, que representan aproximadamente la mitad de todos los casos de IC<sup>1</sup>. De hecho, diversos estudios han demostrado que en los últimos años se ha reducido la mortalidad de la IC con función sistólica deprimida, pero no la de la IC con función sistólica conservada<sup>8,9</sup>. Además, el concepto clásicamente admitido de que una baja fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) era un factor de mal pronóstico en pacientes con IC se ha visto modificado por numerosos estudios, realizados tanto en España como en otros países<sup>10-15</sup>, que han mostrado que el pronóstico era igual de malo en pacientes con FEVI conservada o deprimida.

Sin embargo, es posible que haya factores, distintos de la propia FEVI, que puedan influir en estos resultados. Los pacientes con IC con función sistólica conservada tienen características distintas de las de aquellos con función sistólica o FEVI deprimida (mayor edad y comorbilidad, más frecuencia de mujeres, distinta etiología, distintos tratamientos)<sup>10-16</sup>, y algunas de estas diferencias, como la mayor edad, la comorbilidad asociada o el menor tratamiento farmacológico, pueden sesgar desfavorablemente el resultado final. El objetivo de nuestro estudio es evaluar si la morbimortalidad a corto plazo es distinta en estos dos tipos de IC, cuando se analizan grupos de pacientes homogéneos en cuanto a edad, comorbilidad y tratamiento recibido.

## MÉTODOS

Para ello, hemos realizado un subanálisis del estudio OBELICA, recientemente publicado<sup>17</sup>. Este estudio se realizó durante los años 2007 y 2008, e incluyó a 627 pacientes de ambos sexos con edad  $\geq 70$  años diagnosticados de IC según criterios de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>7</sup>, con independencia de la FEVI. Dado que la variable principal de eficacia en este estudio fue el porcentaje de pacientes que recibían la dosis óptima de BB a los 3 meses de seguimiento, los pacientes incluidos no debían tener contraindicaciones para el uso de estos fármacos. El estudio fue coordinado y controlado por la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología, y se realizó gracias a una beca no condicionada de Menarini. Participaron 53 hospitales en toda España (11 en Andalucía, 2 en el Principado de Asturias, 2 en las Islas Baleares, 7 en la Comunidad Valenciana, 4 en Canarias, 3 en Castilla-La Mancha, 4 en Castilla y León, 7 en Cataluña, 2 en Extremadura, 3 en Galicia, 5 en la Comunidad de Madrid, y 3 en el País Vasco). Cada centro participante incluyó a 14 pacientes dados de alta consecutivamente tras un ingreso con el diagnóstico principal de IC. Se consideró que los pacientes sufrían IC con función sistólica conservada cuando la FEVI era superior al 45% y deprimida cuando la FEVI era del 45% o menor. Se revisó a todos los pacientes a los 3 meses en la consulta de cardiología o de IC. En cada visita se recogieron los datos demográficos, clínicos y de tratamiento (tablas 1-3). En la visita final, a los 3 meses, se recogieron también los eventos ocurridos desde la inclusión. Se produjeron 9 pérdidas de seguimiento, por lo que el análisis final incluyó los datos de 618 pacientes. La variable principal para este subanálisis fue el evento combinado de mortalidad total e ingresos de causa cardiovascular (IC, infarto de miocardio, angina inestable, ictus, arritmias) ocurridos durante los 3 meses de seguimiento. Todos estos eventos se verificaron mediante la consulta de la historia clínica de los pacientes en el caso de los ingresos y mediante contacto personal o telefónico con el médico de atención primaria y/o los familiares del paciente en caso de muertes extrahospitalarias. El estudio fue aprobado por un comité ético de investigación clínica (Hospital General de Alicante) y cumplió la legislación española sobre test clínicos. Los participantes debieron firmar un consentimiento informado.

## Análisis estadístico

Se realizó una comparación entre los grupos de pacientes con IC y función sistólica conservada o deprimida, tanto en sus características basales como en los eventos a los 3 meses de seguimiento, mediante el test de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas y mediante el test de la t de Student o el test de Wilcoxon para las variables continuas. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Asimismo, se realizó un análisis multivariable mediante el test de regresión logística paso a paso para evaluar los factores asociados de forma independiente a una mayor tasa de eventos a los 3 meses. En este modelo se incluyeron todas las

**Tabla 1**

Características de los pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada o deprimida en la visita inicial

	FSC (n=246)	FSD (n=372)	p
Edad (años)	78,2 ± 5,5	77,5 ± 4,8	0,101
Mujeres	130 (52,8)	125 (33,6)	< 0,001
Ingresos previos por IC	97 (39,4)	231 (62,1)	< 0,001
Hipertensión arterial	204 (82,9)	267 (71,7)	0,001
Diabetes mellitus	91 (36,9)	153 (41,1)	0,316
Hipercolesterolemia	96 (39)	190 (51,1)	0,004
Infarto de miocardio	65 (26,4)	193 (51,9)	< 0,001
EPOC	34 (13,8)	61 (16,4)	0,412
Anemia	58 (23,6)	97 (26,1)	0,478
Ictus	26 (10,6)	38 (10,2)	0,857
Fumador	82 (33,3)	186 (50)	< 0,001
Revascularización coronaria previa	42 (17,1)	109 (29,3)	0,002
Clase funcional			0,052
I	24 (9,8)	31 (8,3)	
II	121 (49,2)	147 (39,5)	
III	97 (39,4)	183 (49,2)	
IV	4 (1,6)	11 (3)	
Etiología de la IC			< 0,001
Isquémica	68 (27,7)	231 (62,1)	
Hipertensiva	156 (63,4)	44 (11,8)	
Miocardopatía dilatada idiopática	0	79 (21,2)	
Valvulopatía	15 (6,1)	11 (3)	
Otra	7 (2,8)	7 (1,9)	
Presión arterial sistólica (mmHg)	141 ± 21,2	127,3 ± 19,3	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	78,4 ± 14	74,6 ± 11,6	< 0,001
Índice de masa corporal	28,9 ± 4,4	27,3 ± 3,8	< 0,001
Fibrilación auricular	91 (37)	122 (32,8)	0,278
Fracción de eyección (%)	56,2 ± 8,1	33 ± 6,9	< 0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FSC: función sistólica conservada; FSD: función sistólica deprimida; IC: insuficiencia cardiaca.

Las medias se comparan con contrastes de la t de Student o de Wilcoxon para dos muestras independientes; la homogeneidad de proporciones, mediante contrastes de la  $\chi^2$ .

Resultados expresados en n (%) (para las variables cualitativas) y media ± desviación estándar (variables continuas).

variables que mostraron significación estadística en el análisis univariable (tabla 4), así como otros parámetros clínicamente relevantes (antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, etiología de la IC, tratamiento con IECA, BB y antialdosterónicos) que no mostraron diferencias significativas en el estudio univariable.

**Tabla 2**

Características analíticas de los pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada o deprimida en la visita inicial

	FSC (n=246)	FSD (n=372)	p
Hemoglobina (g/l)	12,9 ± 1,8	12,6 ± 1,8	0,268
BNP (pg/ml)	320,9 ± 398,8	458,6 ± 233,8	0,108
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,6	0,127
Sodio (mEq/l)	139,27 ± 3,4	139 ± 3,6	0,234
Potasio (mEq/l)	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,078

BNP: péptido natriurético cerebral; FSC: función sistólica conservada; FSD: función sistólica deprimida.

Las medias se comparan con contrastes de la t de Student o de Wilcoxon para dos muestras independientes.

Resultados expresados en media ± desviación estándar.

**Tabla 3**

Tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada o deprimida en la visita inicial y en la visita final a los 3 meses del alta

	FSC	FSD	p
<i>Visita inicial</i>			
Pacientes	246	372	
IECA/ARA-II	214 (87)	337 (90,6)	0,074
Digital	49 (20)	101 (27,2)	0,039
Bloqueadores beta	211 (85,8)	331 (89)	0,169
Estatinas	113 (46)	229 (61,6)	< 0,001
Anticoagulantes	99 (40,2)	154 (41,4)	0,798
Antiagregantes	114 (46,3)	211 (56,7)	0,013
Diuréticos	208 (84,5)	334 (89,8)	0,057
Antialdosterónicos	47 (19,1)	169 (45,4)	< 0,001
<i>Visita final</i>			
Pacientes	243	358	
IECA/ARA-II	217 (89,3)	326 (91,1)	0,471
Digital	48 (19,7)	88 (24,6)	0,163
Bloqueadores beta	214 (88,1)	330 (92,2)	0,094
Estatinas	122 (50,2)	226 (63,1)	< 0,001
Anticoagulantes	98 (40,3)	148 (41,3)	0,798
Antiagregantes	108 (44,45)	205 (57,3)	0,010
Diuréticos	191 (78,6)	314 (87,7)	0,004
Antialdosterónicos	45 (18,5)	162 (45,2)	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; FSC: función sistólica conservada; FSD: función sistólica deprimida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

La homogeneidad de proporciones se compara mediante contraste de la  $\chi^2$ . Resultados expresados en n (%).

## RESULTADOS

### Características basales de los grupos

Se incluyó en el estudio a 627 pacientes, de los que el 40% (n = 250) tenía función sistólica conservada y el 60% (n = 377), función sistólica deprimida. Se perdió a 9 pacientes durante el seguimiento, 4 con función sistólica conservada y 5 con función sistólica deprimida, por lo que el análisis incluye los datos de 618 pacientes (246 en el primer grupo y 372 en el segundo). Las características clínicas durante el ingreso inicial y los antecedentes más importantes se muestran en la tabla 1. Las medias de edad de los pacientes de ambos grupos eran similares, en torno a 78 años. El porcentaje de mujeres fue superior en el grupo de IC con función sistólica conservada (el 52,7 frente al 33,7%; p < 0,001). Se habían producido ingresos previos por IC en el 62% de los pacientes con función sistólica deprimida y en el 39,6% de aquellos con función sistólica conservada (p < 0,001). Hubo mayor prevalencia de hipertensión arterial en el grupo de función sistólica conservada y de hiperlipemia, tabaquismo, infarto de miocardio y revascularización coronaria en el de función sistólica deprimida (tabla 1). Las prevalencias de fibrilación auricular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia e ictus fueron similares en ambos grupos (tabla 1). La etiología más frecuente en los pacientes con IC y función sistólica deprimida fue la cardiopatía isquémica (el 62,1% de los casos), mientras que en la IC con función sistólica conservada lo fue la hipertensión arterial (el 63,4% de los casos; p < 0,001) (tabla 1). La FEVI fue del 56,2 ± 8,1% en el grupo de función sistólica conservada y el 33 ± 6,9% en el de función sistólica deprimida (p < 0,001). No hubo diferencias clínicamente relevantes entre ambos grupos en ninguno de los parámetros bioquímicos (entro ellos, los valores de péptido natriurético cerebral, hemoglobina y creatinina sérica) (tabla 2).

### Tratamiento farmacológico

En la tabla 3 se muestra el tratamiento farmacológico recibido por los pacientes de ambos grupos al alta hospitalaria, durante la

**Tabla 4**

Comparación de las características de los pacientes en la visita inicial entre los grupos con o sin eventos en el seguimiento a los 3 meses

	Evento cardiovascular		p
	No (n = 508)	Sí (n = 110)	
Edad (años)	77,4 ± 5	79,3 ± 5,2	< 0,001
Mujeres	200 (39,3)	54 (49,1)	0,017
Meses de evolución de la IC	29,5 ± 36,7	38,8 ± 46,9	0,065
Ingresos previos por IC	251 (49,4)	77 (70,2)	< 0,001
Hipertensión arterial	389 (76,6)	82 (74,5)	0,513
Diabetes	200 (39,3)	44 (40)	0,965
Hipercolesterolemia	243 (47,8)	43 (39,1)	0,281
Infarto de miocardio	200 (39,3)	58 (52,7)	0,018
EPOC	75 (14,7)	20 (18,2)	0,746
Anemia	120 (23,6)	35 (31,8)	0,032
Ictus	50 (9,8)	14 (12,7)	0,202
Fumador	226 (44,5)	42 (38,2)	0,079
Revascularización coronaria previa	118 (23,2)	33 (30)	0,133
Clase funcional			< 0,001
I-II	290 (57,1)	33 (30)	
III-IV	218 (42,9)	77 (70)	
Etiología de la IC			
Isquémica	244 (48)	55 (50)	0,450
Hipertensiva	172 (33,8)	28 (25,5)	0,139
Otra	92 (18,2)	27 (24,5)	0,782
Presión arterial sistólica (mmHg)	133,8 ± 21,3	127,7 ± 19,9	0,006
Presión arterial diastólica (mmHg)	75,9 ± 12,8	74,1 ± 12,5	0,199
Frecuencia cardiaca (lpm)	77,3 ± 16,7	76,9 ± 16	0,801
Índice de masa corporal	28,1 ± 4,2	27,3 ± 3,9	0,087
Fibrilación auricular	163 (32)	50 (45,5)	0,046
Fración de eyección (%)	47,5 ± 13,6	39,3 ± 12,3	0,023
IC con función sistólica conservada	213 (41,9)	33 (30)	0,026
Hemoglobina (g/l)	12,8 ± 1,8	12,3 ± 1,9	0,015
BNP (pg/ml)	404,2 ± 326,1	426,9 ± 234,8	0,463
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,6	1,5 ± 0,8	0,007
Sodio (mEq/l)	139,4 ± 3,4	138,5 ± 4,4	0,047
Potasio (mEq/l)	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,213
Tratamiento			
IECA/ARA-II	455 (89,6)	96 (87,3)	0,126
Digital	122 (24)	28 (25,4)	0,894
Bloqueadores beta	446 (87,8)	96 (87,2)	0,568
Anticoagulantes	196 (38,6)	57 (51,8)	0,036
Antiagregantes	268 (52,8)	57 (51,8)	0,929
Diuréticos	437 (86)	105 (95,4)	0,011
Antialdosterónicos	178 (35)	38 (34,6)	0,759

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

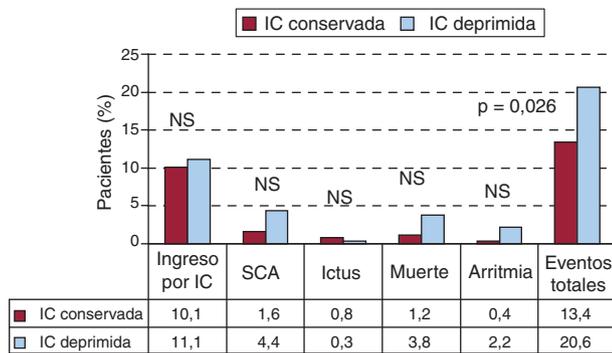
Las medias se comparan con contrastes de la t de Student o de Wilcoxon para dos muestras independientes; la homogeneidad de proporciones, mediante contrastes de la  $\chi^2$ . Resultados expresados en n (%) (para las variables cualitativas) y media ± desviación estándar (variables continuas).

visita de inclusión y a los 3 meses de seguimiento, en la visita final. El porcentaje de pacientes que recibieron IECA o ARA-II, diuréticos, BB y anticoagulantes fue elevado y similar en ambos grupos. Los pacientes con función sistólica deprimida recibieron en mayor proporción antiagregantes, estatinas, antialdosterónicos y digital (tabla 3). Estos resultados cambiaron poco en la visita de los 3 meses tras el alta (tabla 3), aunque se apreció un ligero aumento del porcentaje de pacientes que tomaban BB en ambos grupos (el 88,1% del grupo de función sistólica conservada y el 92,2% del grupo de función sistólica deprimida), y una reducción del porcentaje de enfermos que recibían diuréticos, sobre todo en el subgrupo con función sistólica conservada (tabla 3). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la dosis óptima o máxima tolerada de BB (el 39,6% en el grupo de IC con

función sistólica conservada y el 46,8% en el de IC con función sistólica deprimida; p = 0,08). La incidencia de efectos secundarios debidos a los BB también fue similar (el 7,7 frente al 10,9%; p = 0,19).

### Eventos durante el seguimiento

En la figura 1 se muestran la mortalidad y la tasa de eventos cardiovasculares durante los 3 meses de seguimiento en ambos grupos de pacientes. Los pacientes con IC y función sistólica conservada presentaron menor incidencia de muerte y/o ingreso de causa cardiovascular (el 13,4 frente al 20,6%; p = 0,026). La tasa de mortalidad fue 3 veces menor en este grupo (el 1,3 frente al 3,9%),



**Figura 1.** Incidencia de eventos a los 3 meses de seguimiento de nuestros pacientes. IC: insuficiencia cardiaca; NS: no significativo; SCA: síndrome coronario agudo.

aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente por el pequeño número de muertes. No hubo diferencias en otros eventos (ingresos por descompensación de IC, síndrome coronario agudo, ictus u otros). Los días de ingreso durante los 3 meses fueron similares también ( $8 \pm 5,9$  frente a  $8,7 \pm 8,5$ ;  $p = 0,412$ ). Un mayor porcentaje de pacientes con IC y función sistólica conservada estaba en clase funcional I o II de la *New York Heart Association* (NYHA) a los 3 meses de seguimiento (el 88 frente al 74%;  $p < 0,001$ ). En la *tabla 4* se muestra la comparación entre los pacientes que presentaron eventos durante los 3 meses de seguimiento y los que no. La proporción de pacientes con IC y función sistólica conservada fue mayor en el subgrupo que no tuvo eventos (el 41,9 frente al 30,2%;  $p = 0,026$ ). En el análisis multivariable de regresión logística, la IC con función sistólica deprimida fue un predictor independiente de sufrir eventos a los 3 meses (*odds ratio* [OR] = 1,732; intervalo de confianza del 95%, 1,08-3,061;  $p = 0,048$ ), al igual que la clase funcional de la NYHA III-IV, la edad, el sexo femenino, la existencia de infarto de miocardio previo y tener ingresos previos por IC (*tabla 5*).

## DISCUSIÓN

En los últimos 10 o 15 años ha habido una notable controversia acerca de si el pronóstico de los pacientes con IC y función sistólica conservada es similar al de los pacientes con IC y función sistólica deprimida. Aunque clásicamente se consideraba que la FEVI deprimida era un factor de mal pronóstico en la IC<sup>18</sup>, la mayor parte de los estudios realizados en los últimos años<sup>10-15,19,20</sup>, aunque no todos<sup>9</sup>, han señalado que el pronóstico de la IC con función sistólica conservada es similar e igual de malo que el de la IC con función sistólica deprimida. Sin embargo, estos estudios también han puesto de manifiesto que las características demográficas, clínicas y de tratamiento de estos dos grupos de pacientes son diferentes, y algunas de ellas pueden influir en el pronóstico sesgándolo en un sentido o en otro. En efecto, los pacientes con IC y función sistólica conservada tienen mayor edad, mayor comorbilidad asociada y reciben en menor proporción fármacos que han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con IC y disfunción sistólica, como IECA, antialdosterónicos y BB. Estos factores pueden hacer que el pronóstico de los enfermos con función sistólica conservada sea peor del que en realidad sería si se compararan grupos de pacientes más homogéneos. Es cierto que en algunos de esos estudios, el pronóstico entre los dos subtipos de IC se mantiene similar tras ajustar por algunas de estas variables, pero la forma más precisa de análisis es la comparación entre dos grupos en que esas variables, que podrían introducir un factor de confusión, se repartan de manera similar. El diseño del estudio OBELICA nos

**Tabla 5**

Predictores independientes de sufrir eventos en el seguimiento a los 3 meses. Resultados del análisis de regresión logística

Variable	OR (IC95%)	p
Clase funcional III-IV	3,295 (1,231-4,235)	0,024
Infarto de miocardio previo	1,932 (1,183-3,458)	0,028
Edad	1,060 (1,008-1,114)	0,021
IC deprimida	1,732 (1,080-3,061)	0,048
Ingresos previos por IC	1,786 (1,052-3,032)	0,031
Sexo femenino	1,675 (1,013-2,770)	0,044

IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

ha permitido comparar dos amplios grupos de pacientes con IC y función sistólica conservada y deprimida en que la edad es muy elevada y similar, las tasas de comorbilidad son también iguales y el tratamiento recibido es muy parecido, con elevadas proporciones de IECA/ARA-II y BB, cercanas a un 90-95%<sup>17</sup>. Sólo el uso de antialdosterónicos, estatinas y antiagregantes fue significativamente mayor en los pacientes con IC y función sistólica deprimida (*tabla 3*). Los resultados de nuestro análisis, incluso con un tiempo de seguimiento tan corto como 3 meses tras un ingreso por descompensación de la IC, indican que la morbimortalidad cardiovascular fue significativamente inferior en los pacientes con IC y función sistólica conservada (el 13,4 frente al 20,6%; *fig. 1*). Incluso la mortalidad total fue 3 veces menor en el grupo de FEVI conservada (el 1,2 frente al 3,8%), aunque sin alcanzar la significación estadística, probablemente debido al escaso número de muertes asociado al corto seguimiento. La clase funcional a los 3 meses también fue mejor en el grupo de IC y FEVI conservada, pues estaban en clase I o II el 87,6% de los pacientes con IC y función sistólica conservada y el 74,4% de aquellos con IC y función sistólica deprimida ( $p < 0,001$ ).

En los estudios previos antes comentados<sup>10-15,19,20</sup>, la menor edad y la menor comorbilidad de los pacientes con disfunción sistólica podrían haber reducido la morbimortalidad en este grupo de pacientes, mejorando su pronóstico y acercándolo al de los pacientes con FEVI conservada. Aunque este sesgo de la diferente comorbilidad no se ha eliminado del todo en nuestro trabajo, ya que los pacientes con IC y función sistólica deprimida tienen mayor prevalencia de tabaquismo, infarto de miocardio o revascularización coronaria, sí se reduce de forma importante. Además, en el estudio multivariable, utilizando un test de regresión logística paso a paso, la IC con función sistólica deprimida sigue siendo un predictor independiente de mayor tasa de eventos. Por otra parte, el porcentaje de pacientes que reciben IECA o ARA-II y, sobre todo, BB, es muy elevado y similar entre los dos grupos en nuestro estudio, a diferencia de lo que ocurría en la mayoría de los otros trabajos, en los que los pacientes con IC y función sistólica deprimida recibían BB en proporción mucho mayor. Aunque no hay evidencia procedente de test clínicos controlados que demuestren el efecto beneficioso para el pronóstico de estos fármacos en pacientes con IC y FEVI conservada<sup>21,22</sup>, y de ahí probablemente su menor uso en casos de función sistólica conservada, algunos estudios no aleatorizados indican que el uso de BB puede asociarse a un mejor pronóstico en estos pacientes<sup>23,24</sup>. Los BB pueden tener efectos beneficiosos en los pacientes con IC y función sistólica conservada, bien por su efecto bradicardizante, bien por el control de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica (las dos principales causas de este problema). En el estudio SENIORS<sup>24</sup>, en el que se incluyó también a pacientes con IC y FEVI conservada, el efecto de los BB fue similar en pacientes con FEVI deprimida y conservada. En nuestro estudio, aproximadamente el 90% de los pacientes en ambos grupos recibían IECA o ARA-II y BB, como se muestra en la *tabla 3*.

## Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones; la principal es su corto tiempo de seguimiento, 3 meses, debido al diseño del estudio original<sup>17</sup>. También se excluyó del análisis la mortalidad hospitalaria antes del alta, por el mismo motivo. Sin embargo, la tasa de eventos en los pacientes dados de alta por IC es mayor en los primeros meses de seguimiento<sup>8,10,20-22</sup> y disminuye progresivamente después, por lo que estos datos no restan validez a nuestro estudio. Habitualmente, las curvas de eventos en los estudios de IC se van separando a medida que transcurre el tiempo de seguimiento, y se acentúa la tendencia inicial, por lo que es probable que las diferencias encontradas en nuestro estudio fueran mayores con un mayor tiempo de seguimiento. Otra limitación, que ya hemos discutido, es el uso de BB. No se sabe cuál es su efecto real en el pronóstico de la IC con FEVI conservada, ya que no hay estudios controlados sobre ellos, pero es posible que puedan tener un efecto beneficioso<sup>23,24</sup>. En nuestro estudio se elimina el sesgo debido a las diferencias posiblemente debidas al uso desigual de estos fármacos en uno y otro grupo de pacientes con IC. Por último, sólo se incluyó a pacientes tratados en servicios de cardiología y se excluyó a los ingresados en medicina interna, que habitualmente tienen mayor comorbilidad. Sin embargo, la elevada media de edad de nuestros pacientes, 78 años, reduce este sesgo.

## CONCLUSIONES

De nuestros resultados, puede concluirse que el pronóstico de los pacientes con IC y función sistólica conservada parece mejor que el de aquellos con IC y función sistólica deprimida, al menos a corto plazo, cuando se eliminan potenciales sesgos de confusión en las características de los pacientes con posible influencia en el pronóstico, como la edad, la comorbilidad y el tratamiento recibido; la morbimortalidad es significativamente inferior y con tendencia a una mortalidad total 3 veces menor a los 3 meses de seguimiento. Estudios con estas características y mayor tiempo de seguimiento podrán confirmar estos datos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer el esfuerzo de todos los investigadores participantes, sin cuyo trabajo no habría sido posible realizar este estudio. Asimismo, nuestro agradecimiento al personal de la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología y a Laboratorios Menarini, por su desinteresada contribución al estudio.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado gracias a una beca no condicionada de Menarini SA.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## ANEXO

Investigadores principales del estudio OBELICA:

Álvarez Auñón, Amparo. Anguita Sánchez, Manuel. De los Arcos, Enrique. Arrarte Esteban, Vicente. Bardaji Mayor, Juan Luis. Berrazueta Fernández, José R. Bertomeu Martínez, Vicente. Bierge Valero, David. Bover Freire, Ramón. Cabeza Lainez, Pedro. Castro

Fernández, Antonio. Cremer, David. Fernández Lázaro, Luis Antonio. De la Fuente Galván, Luis. Fuertes Alonso, Jorge. García de Andoain, José María. García de la Villa, Bernardo. García González, Juan Pedro. García Quintana, Antonio. Giménez Cervantes, Diego. Gómez Barrado, José Javier. Gómez Belda, Ana B. González Juanatey, Carlos. González Llopis, Francisco. Guevara Zuazo, Justo. Hernández Alfonso, Julio. Hernández Fernández, Isidro. Iglesias Río, Enrique. Lozano Palencia, Teresa. Martín Santana, Antonio. Martínez Dolz, Luis. Mataro González. Mayor-domo López, Juan. Molina Laborda, Eduardo. Navarro Lostal, Carmen. Núñez Villota, Julio. Ortiz de Murua, José Antonio. Pabón Osuna, Pedro. Pascual Figal, Domingo. Pastor Torres, Luis. Pérez de Juan, Miguel Ángel. Planas, Francesc. Quintas Ovejero, Laura. Del Río Ligorit, Alfonso. Rodríguez García, Miguel Ángel. Rodríguez Padial, Luis. Roig Minguell, Eulalia. Romero Caballero, Dolores. Romero Menor, César. Roure Fernández, Julia. Ruiz-Valdepeñas, Luis. Sánchez Vega, Eugenio. Soto Priore, Adriana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anguita M, Crespo MG, De Teresa E, Jiménez M, Alonso-Pulpón L, Muñoz J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. Rev Esp Cardiol. 2008;61:1041-9.
2. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66547 patients hospitalised between 1986 and 1995. Circulation. 2000;102:1126-31.
3. Miani D, Fresco C, Lucci D, Albanese MC, Gonzini L, Fioretti PM, et al. Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators Clinical characteristics, management, and prognosis of octogenarians with acute heart failure admitted to cardiology wards: results from the Italian Survey on Acute Heart Failure. Am Heart J. 2009;158:126-32.
4. Lee DS, Gona P, Vasani RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation. 2009;119:3070-7.
5. 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;26:1653-9.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Gamaliel TG, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Disponible en: [www.acc.org/clinical/guidelines/failure/ind.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/ind.pdf)
7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al.; Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J. 2008;29:2388-442.
8. Grigorian-Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Roman AV, Acuña JM, Lamela AV. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. Eur Heart J. 2005;26:2251-8.
9. 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;20:355:251-9.
10. Anguita M; Investigadores del registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del registro BADAPIC. Rev Esp Cardiol. 2004;57:1159-69.
11. Tsutsui H, Tsuchihashi M, Kinugawa S. Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: lessons from epidemiological studies. J Cardiol. 2010;55:13-22.
12. Grigorian-Shamagian L, Otero F, Abu E, Vidal R, Teijeira-Fernández E, Varela A, et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. Am Heart J. 2008;156:1184-90.
13. Tribouilly C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Levy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur Heart J. 2008;29:339-47.
14. Varela-Román A, González-Juanatey JR, Basante P, Trillo R, García-Seara J, Martínez-Sande JL, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalised inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. Heart. 2002;88:249-54.
15. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Veli-Pekka H, et al. Euroheart Survey II: a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27:2725-36.
16. Hernández G, Anguita M, Ojeda S, Durán C, Rodríguez A, Ruiz M, et al. Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada. Diferencias pronósticas según la etiología. Rev Esp Cardiol. 2006;59:346-51.

17. Anguita M, Jiménez-Navarro M, Crespo M, Alonso-Pulpón L, De Teresa E, Castro-Beiras A, et al.; Investigadores del estudio OBELICA. Efecto de un programa de formación en atención primaria sobre la optimización del tratamiento con bloqueadores beta en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:677-85.
18. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiological perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1565-74.
19. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greemberg BH, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure, a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:768-77.
20. Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M, et al. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardíaca sistólica? *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1050-6.
21. 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;362:777-81.
22. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komadja M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Eng J Med.* 2008;359:2456-67.
23. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Heart J.* 2011;32:670-9.
24. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al.; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.