

## Artículo original

## Cambio en la causa de muerte e influencia de la mejora terapéutica con el tiempo en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida



David Fernández-Vázquez<sup>a</sup>, Andreu Ferrero-Gregori<sup>b,c</sup>, Jesús Álvarez-García<sup>b,c</sup>, Inés Gómez-Otero<sup>c,d</sup>, Rafael Vázquez<sup>c,e</sup>, Juan Delgado Jiménez<sup>c,f</sup>, Fernando Worner Diz<sup>g</sup>, Alfredo Bardají<sup>h</sup>, Pablo García-Pavía<sup>c,i,j</sup>, Antoni Bayés-Genís<sup>k</sup>, José R. González-Juanatey<sup>c,d</sup>, Juan Cinca<sup>b,c</sup> y Domingo A. Pascual Figal<sup>a,c,l,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, IDIS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina UCM, Madrid, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, IRBLleida, Lleida, España

<sup>h</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España

<sup>i</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

<sup>j</sup>Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

<sup>k</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>l</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2019

Aceptado el 13 de septiembre de 2019

On-line el 21 de noviembre de 2019

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Mortalidad

Muerte súbita

Tratamientos

Fracción de eyección reducida

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** En pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (IC-Fer), se ha demostrado en ensayos clínicos que diferentes terapias reducen la mortalidad, pero hay pocos datos de la práctica real acerca del efecto en los distintos tipos de muerte.

**Métodos:** Se estudió a 2.351 pacientes ambulatorios con IC-Fer (FE < 40%) procedentes de los registros prospectivos multicéntricos MUSIC (n = 641, años 2003-2004) y REDINSCOR I (n = 1.710, años 2007-2011). Las variables se registraron a la inclusión, y el seguimiento fue de 4 años. Un comité independiente adjudicó la mortalidad y sus causas.

**Resultados:** Los pacientes en el registro más contemporáneo recibieron con mayor frecuencia bloqueadores beta (el 85 frente al 71%; p < 0,001), antialdosterónicos (el 64 frente al 44%; p < 0,001), desfibrilador automático implantable (el 19 frente al 2%; p < 0,001) y resincronización (el 7,2 frente al 4,8%; p = 0,04). La población más contemporánea presentó menos muerte súbita (el 6,8 frente al 11,4%; p < 0,001). Tras emparejar por puntuación de propensión, se obtuvieron 2 poblaciones comparables que solo diferían en los tratamientos (575 frente a 575 pacientes): la población más contemporánea presentó menor riesgo de muerte total (HR = 0,70; IC95%, 0,57-0,87; p = 0,001) y de muerte súbita (sHR = 0,46; IC95%, 0,30-0,70; p < 0,001), con una tendencia de muerte por IC (sHR = 0,73; IC95%, 0,53-1,01; p = 0,059) y sin diferencias por otras causas (sHR = 1,17; IC95%, 0,78-1,75; p = 0,445), independientemente de la clase funcional.

**Conclusiones:** En pacientes ambulatorios con IC-Fer, la mejora terapéutica se asoció con un menor riesgo de muerte, principalmente debido a la significativa reducción de las muertes súbitas.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Changes in causes of death and influence of therapeutic improvement over time in patients with heart failure and reduced ejection fraction

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** In patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF), several therapies have been proven to reduce mortality in clinical trials. However, there are few data on the effect of the use of evidence-based therapies on causes of death in clinical practice.

**Methods:** This study included 2351 outpatients with HFrEF (< 40%) from 2 multicenter prospective registries: MUSIC (n = 641, period: 2003-2004) and REDINSCOR I (n = 1710, period: 2007-2011).

## Keywords:

Heart failure

Mortality

Sudden cardiac death

Treatments

Reduced ejection fraction

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Universidad de Murcia, sala 2.52, Avda. Buenavista s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.  
Correo electrónico: dpascual@um.es (D.A. Pascual Figal).

Variables were recorded at inclusion and all patients were followed-up for 4 years. Causes of death were validated by an independent committee.

**Results:** Patients in REDINSCOR I more frequently received beta-blockers (85% vs 71%;  $P < .001$ ), mineralocorticoid antagonists (64% vs 44%;  $P < .001$ ), implantable cardioverter-defibrillators (19% vs 2%;  $P < .001$ ), and resynchronization therapy (7.2% vs 4.8%;  $P = .04$ ). In these patients, sudden cardiac death was less frequent than in those in MUSIC (6.8% vs 11.4%;  $P < .001$ ). After propensity score matching, we obtained 2 comparable populations differing only in treatments (575 vs 575 patients). In patients in REDINSCOR I, we found a lower risk of total mortality (HR, 0.70; 95%CI, 0.57-0.87;  $P = .001$ ) and sudden cardiac death (sHR, 0.46; 95%CI, 0.30-0.70;  $P < .001$ ), and a trend toward lower mortality due to end-stage HF (sHR, 0.73; 95%CI, 0.53-1.01;  $P = .059$ ), without differences in other causes of death (sHR, 1.17; 95%CI, 0.78-1.75;  $P = .445$ ), regardless of functional class.

**Conclusions:** In ambulatory patients with HFrEF, implementation of evidence-based therapies was associated with a lower risk of death, mainly due to a significant reduction in sudden cardiac death.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
IC: insuficiencia cardíaca  
NYHA: *New York Heart Association*

## MÉTODOS

### Población y diseño del estudio

Se incluyó a 2.351 pacientes con FEVI < 40% incluidos en 2 cohortes prospectivas procedentes de 2 registros longitudinales y multicéntricos de pacientes ambulatorios con IC crónica: el registro MUSIC se diseñó para evaluar los predictores de riesgo de mortalidad cardíaca y muerte súbita cardíaca. Este registro incluyó a 992 pacientes ambulatorios, que acudieron consecutivamente a consultas especializadas de IC de 8 hospitales universitarios españoles entre abril de 2003 y diciembre de 2004<sup>12</sup>. Todos estos pacientes tenían IC crónica sintomática (clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] II-IV) y se los trató según las recomendaciones contemporáneas; el registro REDINSCOR I se diseñó para evaluar los predictores de mortalidad y hospitalizaciones cardíacas. Se seleccionó en total a 2.507 pacientes ambulatorios consecutivos entre enero de 2007 y enero de 2011 en las unidades de IC de 18 hospitales, de los que 6 habían participado en el anterior registro<sup>13</sup>. Para el presente estudio se seleccionó solo a los pacientes con FEVI < 40% (641 pacientes en el registro MUSIC y 1.710 pacientes en REDINSCOR I) determinada por ecocardiografía en el momento de la inclusión. Todos los pacientes estaban sintomáticos (NYHA II-IV), eran ambulatorios y recibían tratamientos optimizados a criterio del médico responsable acordes con las pautas clínicas contemporáneas. De ambos registros se excluyó a los pacientes que tuvieran alguna enfermedad valvular grave susceptible de reparación quirúrgica o cualquier otra enfermedad terminal concomitante. Ambas cohortes cumplieron con la Declaración de Helsinki, los protocolos se aprobaron por los comités de ética de cada centro participante y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

### Variables de estudio

Los datos se recogieron prospectivamente utilizando una base de datos *online* diseñada específicamente para ambos registros, y se realizaron controles de calidad mensualmente<sup>13,14</sup>. Para el objetivo de este estudio, las variables usadas fueron las recogidas en ambos registros con definiciones idénticas. El conjunto de variables basales se registró en el momento de la inclusión del paciente y se incluyeron los datos demográficos, los antecedentes clínicos, los síntomas y el examen físico, electrocardiograma, ecocardiografía, análisis de sangre de laboratorio y los tratamientos a la inclusión (tabla 1). Para definir cada variable, se usaron criterios estándar idénticos en cada registro<sup>12,13</sup>. Se consideraron tratamientos basados en la evidencia los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (o los antagonistas del receptor de

## INTRODUCCIÓN

La actual atención terapéutica de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) se basa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En pacientes con FEVI reducida (< 40%), se encuentra bien establecido el beneficio en mortalidad del bloqueo neurohormonal mediante fármacos y el uso de dispositivos<sup>1,2</sup>. Además, se ha demostrado específicamente que los bloqueadores beta y los desfibriladores automáticos implantables (DAI) disminuyen las muertes súbitas, mientras que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (o los antagonistas del receptor de la angiotensina II), los antialdosterónicos y la terapia de resincronización reducen fundamentalmente la mortalidad por IC<sup>3-7</sup>. Recientemente se ha demostrado que la inhibición de la neprilisina y del receptor de la angiotensina disminuyen la mortalidad total, incluida la cardiovascular, las muertes por IC o las muertes súbitas<sup>8</sup>.

A pesar de que el uso de estas terapias se encuentra bien establecido en las guías de actuación clínica, su incorporación a la práctica médica ha sido lenta. Así, diversos registros europeos y nacionales han mostrado que su prescripción en la práctica clínica no es la adecuada<sup>9-11</sup>. Esta infrautilización de terapias con beneficio establecido es atribuible, al menos en parte, a que los pacientes de la práctica real son distintos de los de los ensayos clínicos y esto supone una barrera para incorporar a la práctica clínica el beneficio observado en los ensayos aleatorizados. En nuestro medio, los registros multicéntricos MUSIC y REDINSCOR I incluyeron a pacientes ambulatorios y la mortalidad se estudió y se clasificó de manera exhaustiva según su causa<sup>12-14</sup>. Recientemente, un análisis temporal de diferentes ensayos clínicos ha mostrado que la incidencia de muerte súbita en los grupos de control ha disminuido en los ensayos más contemporáneos, lo que se atribuye a la mejora terapéutica<sup>15</sup>. Sin embargo, se carece de datos de la práctica clínica sobre el efecto de la incorporación de tratamientos con beneficio pronóstico en los diferentes modos de muerte.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto en la mortalidad y los diferentes tipos de muerte de la incorporación de tratamientos con evidencia en poblaciones de la práctica clínica real.

**Tabla 1**

Características clínicas basales de las dos cohortes poblacionales comparadas

	MUSIC (n=641)	REDINSCOR I (n=1.710)	p
<b>Edad (años)</b>	64,0 ± 11,4	64,6 ± 12,6	0,308
<b>Varones</b>	76,8% (492)	76,8% (1.314)	0,964
<b>Hipertensión arterial</b>	53,0% (340)	63,3% (1.074)	0,001
<b>Diabetes mellitus</b>	36,3% (233)	41,0% (697)	0,041
<b>Infarto de miocardio previo</b>	45,1% (289)	41,5% (702)	0,119
<b>Fibrilación auricular</b>	16,7% (107)	19,6% (335)	0,105
<b>Frecuencia cardiaca (lpm)</b>	72,0 ± 15,3	76,6 ± 15,9	< 0,001
<b>NYHA</b>			< 0,001
II	76,1% (488)	42,3% (723)	
III-IV	23,9% (153)	57,7% (907)	
<b>FEVI (%)</b>	28,48 ± 6,79	27,79 ± 6,94	0,030
<b>Insuficiencia mitral de grado III-IV</b>	13,9% (89)	21,8% (368)	< 0,001
<b>Miocardiopatía idiopática</b>	27,5% (176)	24,3% (415)	0,113
<b>NT-proBNP (ng/l)</b>	968 [428-2.583]	1.959 [817-4.891]	< 0,001
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13,7 ± 1,6	13,2 ± 1,9	< 0,001
<b>TFGe (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	62,7 ± 20,6	66,4 ± 24,0	< 0,001
<b>Tratamientos individuales</b>			
IECA (o ARA-II)	89,4% (573)	86,4% (1.474)	0,053
Bloqueadores beta	71,5% (458)	84,7% (1.445)	< 0,001
Antialdosterónico	43,7% (280)	64,0% (1.092)	< 0,001
Desfibrilador automático	1,7% (11)	19,1% (327)	< 0,001
Terapia de resincronización	4,8% (31)	7,2% (123)	0,040
<b>Tratamientos combinados</b>			
Total (n)	2,111 ± 0,856	2,615 ± 0,947	< 0,001
Categorías			< 0,001
0	1,9% (12)	1,7% (29)	
1	21,4% (137)	9,0% (154)	
2	44,5% (285)	31,3% (533)	
3	29,2% (187)	45,0% (768)	
4	2,3% (15)	10,0% (171)	
5	0,8% (5)	2,9% (50)	

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. Los valores expresan % (n), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

la angiotensina II), los bloqueadores beta, los antialdosterónicos, los DAI y la terapia de resincronización.

de muerte y los datos se revisaron por un comité de adjudicación independiente para validar la causa de la muerte.

## Eventos y seguimiento

Las visitas de seguimiento fueron ambulatorias cada 6-12 meses durante una mediana de 43 (29-46) meses en el registro MUSIC y durante una mediana de 40 (18-56) meses en el registro REDINSCOR I. Después de fusionar ambos registros, el horizonte de seguimiento común se truncó hasta los 48 meses (4 años). Durante el seguimiento se perdió a 6 pacientes en el registro MUSIC y 11 en el REDINSCOR I, y todos fueron censurados en el análisis de supervivencia. La información sobre los pacientes fallecidos se obtuvo de los registros médicos y administrativos. En cada caso se determinó de manera específica la naturaleza de la muerte, para lo cual la mortalidad total se dividió en no cardiovascular y cardiovascular, y esta última se clasificó como muerte por IC terminal (incluye IC refractoria o necesidad de trasplante cardiaco), muerte súbita cardiaca u otra muerte cardiovascular, utilizando definiciones previamente establecidas<sup>12-14</sup>. En todos los casos, los investigadores del estudio proporcionaron detalles sobre el evento

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según corresponda, y las variables categóricas, como porcentaje (número). Se usaron la prueba de la  $\chi^2$  o la exacta de Fisher para comparar variables cualitativas y ANOVA (análisis de la varianza), prueba de la t de Student o test de Wilcoxon para comparar variables cuantitativas. Debido a la naturaleza no aleatorizada del estudio, se realizó un análisis de emparejamiento por puntuación de propensión (paquete estadístico «MatchIt» del proyecto «R»), cuyo objetivo es hacer comparables poblaciones de series temporales o fuentes distintas y minimizar los posibles sesgos debidos a las diferencias en las características clínicas que podrían influir en el pronóstico<sup>16</sup>. Las características del modelo de emparejamiento por puntuación de propensión fueron: a) un protocolo 1:1 sin reemplazo; b) ancho del caliper  $\leq 0,2$  desviaciones estándares del logit de la puntuación de propensión; y c) método de coincidencia basado en el «emparejamiento del vecino más cercano». Para evaluar el equilibrio entre los

grupos, se utilizó la «diferencia de medias estandarizada», que compara variables continuas y binarias. Este método no está influido por el tamaño de la muestra y permite la comparación entre variables de diferentes unidades<sup>17</sup>. En nuestro caso, se esperaban diferencias estandarizadas < 0,2. Se utilizaron todas las variables excepto las de tratamientos, por ser objetivo del estudio: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, infarto de miocardio previo, fibrilación auricular, frecuencia cardiaca, NYHA, FEVI, insuficiencia mitral de grado III-IV, etiología isquémica, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), hemoglobina y tasa de filtrado glomerular. Mediante este análisis, 2 grupos de 575 pacientes se emparejaron para la pertenencia del registro MUSIC o REDINSCOR I, lo que mostró un adecuado grado de superposición, como se muestra en la **figura 1 del material adicional**. El análisis de supervivencia se realizó en toda la población con FEVI < 40% y en los grupos emparejados derivados del emparejamiento por puntuación de propensión. El modelo de regresión de riesgos competitivos de Fine-Gray se utilizó para determinar el efecto de la variable explicativa (pertenencia a uno de los registros: MUSIC o REDINSCOR I) en el riesgo de cada causa específica de muerte. La calibración y discriminación del modelo fueron las adecuadas (**figura 2 del material adicional**). La prueba de residuos de Schoenfeld se usó para evaluar el supuesto de *sub-hazard ratio* (sHR) proporcional. Los datos faltantes se imputaron utilizando el paquete «mice» de imputación multivariada por ecuaciones encadenadas en el proyecto «R». Se realizó una imputación simple ( $m = 1$ ), debido a que el porcentaje de datos faltantes era < 5% para todas las variables de análisis, excepto para el NT-proBNP, que se categorizó en 3 grupos según los terciles (< 750, 750-2.414 o  $\geq 2.415$  ng/l) y como «datos no disponibles» (28,9%), ya que no medir este parámetro también puede estar relacionado con el evento. El conjunto imputado fue toda la población disponible ( $n = 2.351$ ). Los análisis estadísticos se realizaron con los programas estadísticos SPSS v.25 y R v.3.2. Un valor de  $p < 0,05$  se usó para definir la significación estadística.

## RESULTADOS

### Población de estudio y mortalidad

En este análisis se incluyó a 2.351 pacientes con FEVI < 40% procedentes de los registros MUSIC ( $n = 641$ , años 2003-2004) y REDINSCOR I ( $n = 1.710$ , años 2007-2011). En la **tabla 1** se muestran las diferencias entre ambos registros. En particular, los pacientes procedentes del REDINSCOR I presentaban un perfil de mayor riesgo, con mayor porcentaje de diabetes, peor clase funcional NYHA, mayor frecuencia cardiaca, menor FEVI, mayor prevalencia de insuficiencia mitral, mayor concentración de NT-proBNP y menor de hemoglobina. Solo la tasa de filtrado

glomerular estimada fue inferior en la población procedente del MUSIC. No hubo diferencias en edad o sexo ni en prevalencia de infarto previo o fibrilación auricular. En cuanto al tratamiento, los pacientes procedentes del REDINSCOR I presentaron un tratamiento más optimizado, con diferencias importantes en la tasa de bloqueadores beta, antialdosterónicos y DAI y un mayor número de tratamientos combinados con evidencia.

En la **tabla 2** se muestra la mortalidad de cada cohorte y sus causas a los 48 meses. La mortalidad total fue similar en ambas poblaciones (el 33,0 frente al 32,3%); sin embargo, la distribución de las causas fue diferente y se observó un efecto debido a la mayor prevalencia de NYHA III-IV avanzada en la población procedente del REDINSCOR I (el 58 frente al 24%). La muerte súbita fue menos frecuente en la población más contemporánea (el 6,8 frente al 11,4%;  $p < 0,001$ ), y tanto en NYHA II (el 5,8 frente al 9,8%;  $p = 0,009$ ) como en NYHA III-IV (el 7,6 frente al 16,3%;  $p < 0,001$ ). La mayor presencia de clases avanzadas en la población más contemporánea del REDINSCOR I determinó una mayor frecuencia de mortalidad por IC terminal en esta población (el 16,4 frente al 13,7%;  $p = 0,031$ ); sin embargo, esta diferencia desapareció tras considerar por separado NYHA II (el 9,8 frente al 9,5%;  $p = 0,866$ ) y NYHA III-IV (el 23,2 frente al 26,1%;  $p = 0,425$ ) en ambas poblaciones. El mismo efecto se observó con otras causas cardiovasculares, que supusieron menos del 2% en cada población. La mortalidad por causas no cardiovasculares fue similar entre ambas poblaciones. En consecuencia, la contribución relativa de la muerte súbita al total de mortalidad fue diferente en cada población: de los pacientes en NYHA II, la muerte súbita supuso el 25,8% en el REDINSCOR I frente al 50,0% en el MUSIC, y de los pacientes en NYHA III-IV supuso el 18,5% de mortalidad en el REDINSCOR I frente al 31,5% en el MUSIC ( $p < 0,001$ ).

La **figura 1** muestra la incidencia acumulada en el análisis de riesgos competitivos de muerte súbita y por IC refractaria, separada por clase funcional. La incidencia acumulada de muerte súbita fue menor en la población más contemporánea del REDINSCOR I, lo que supuso una reducción significativa del riesgo relativo en las poblaciones totales (sHR = 0,61; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,46-0,82;  $p < 0,001$ ), así como en pacientes en NYHA II (sHR = 0,59; IC95%, 0,39-0,90;  $p = 0,013$ ) y NYHA III-IV (sHR = 0,47; IC95%, 0,30-0,74;  $p = 0,001$ ). Por el contrario, la mortalidad por IC terminal fue similar en el total de población ( $p = 0,081$ ), en NYHA II ( $p = 0,964$ ) o en NYHA III-IV ( $p = 0,374$ ).

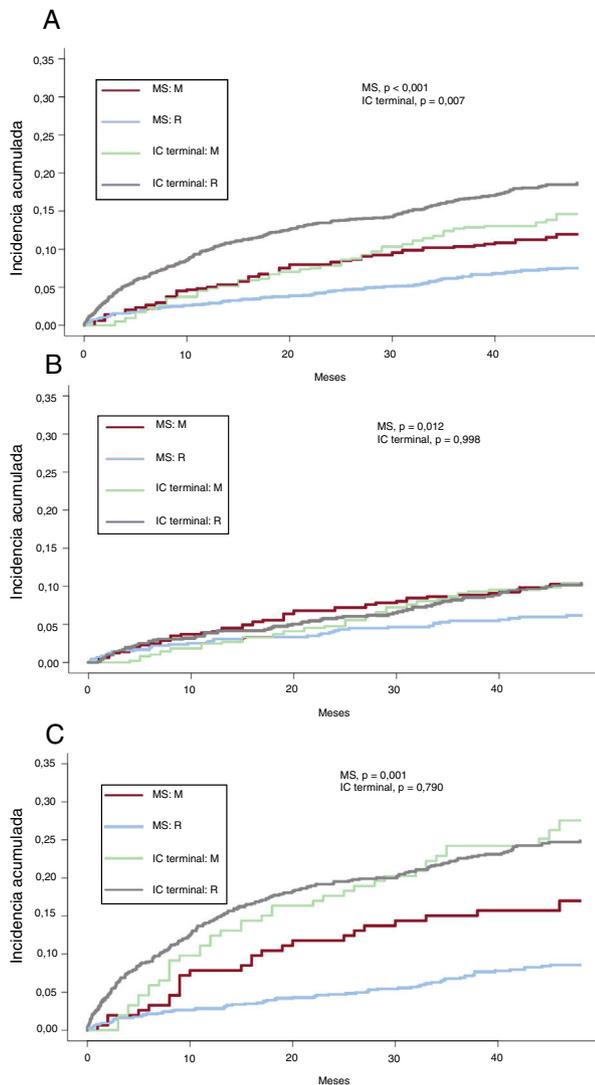
### Emparejamiento por puntuación de propensión

Se realizó un emparejamiento por puntuación de propensión de riesgo, lo que permitió obtener 2 poblaciones comparables en

**Tabla 2**  
Mortalidad a los 48 meses por causas, clase funcional y cohorte poblacional

Total (n=2.351)	Todos				NYHA II			NYHA III-IV		
	Total (n=2.351)	MUSIC (n=641)	REDINSCOR I (n=1.710)	p	MUSIC (n=488)	REDINSCOR I (n=723)	p	MUSIC (n=153)	REDINSCOR I (n=987)	p
Muerte total	33,0% (776)	32,3% (207)	33,3% (569)	0,652	26,2% (128)	22,5% (163)	0,141	51,6% (79)	41,1% (406)	0,015
Muerte súbita	8,1% (190)	11,4% (73)	6,8% (117)	< 0,001	9,8% (48)	5,8% (42)	0,009	16,3% (25)	7,6% (75)	< 0,001
Muerte por IC	16,4% (386)	13,7% (88)	17,4% (298)	0,031	9,8% (48)	9,5% (69)	0,866	26,1% (40)	23,2% (229)	0,425
IC refractaria	12,1% (284)	10,8% (69)	12,6% (215)	0,231	7,6% (37)	7,5% (54)	0,942	20,9% (32)	16,3% (161)	0,158
Trasplante	4,3% (102)	3,0% (19)	4,9% (83)	0,045	2,3% (11)	2,1% (15)	0,833	5,2% (8)	6,9% (68)	0,443
Otras cardíacas	1,9% (45)	0,9% (6)	2,3% (39)	0,034	1,0% (5)	1,8% (13)	0,275	0,7% (1)	2,6% (26)	0,134
Extracardiacas	6,6% (155)	6,2% (40)	6,7% (115)	0,673	5,5% (27)	5,4% (39)	0,917	8,5% (13)	7,7% (76)	0,733

IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association.  
Los valores expresan % (n).



**Figura 1.** Poblaciones totales de los registros MUSIC (R) y REDINSCOR I (R). Función de incidencia acumulada de MS e IC terminal considerando la población total (A) y según clase funcional II de la *New York Heart Association* (B) o III-IV (C). IC: insuficiencia cardiaca; MS: muerte súbita.

factores de riesgo y clase funcional (575 pacientes del MUSIC frente a 575 pacientes del REDINSCOR I), que solo se diferenciaron por los tratamientos recibidos (tabla 3). La población más contemporánea recibió un tratamiento más optimizado basado en la evidencia, tanto terapias individuales como combinadas ( $p < 0,001$ ). Tras dicho emparejamiento, como muestra la figura 2, la población total contemporánea con tratamiento más optimizado presentó una menor incidencia acumulada de muerte (el 27,4 frente al 36,5%;  $p = 0,001$ ), y tanto en NYHA II (21,8 frente a 29,9%;  $p = 0,008$ ) como en NYHA III-IV (el 42,4 frente al 53,9%;  $p = 0,047$ ), principalmente por la significativa reducción de la muerte súbita. La distribución de causas de muerte por categorías se muestra en la tabla 1 del material adicional. En la tabla 4 se muestra la reducción del riesgo relativo de las diferentes causas de muerte y según clases funcionales. La menor mortalidad en la población contemporánea se debió a un menor riesgo de muerte súbita (sHR = 0,46; IC95%, 0,30-0,70;  $p < 0,001$ ), mientras que la muerte por IC terminal presentó una tendencia (sHR = 0,73; IC95%, 0,53-1,01;  $p = 0,059$ ) y no hubo diferencias en la muerte por otras causas (sHR = 1,17; IC95%, 0,78-1,75;  $p = 0,445$ ). El impacto de la reducción de las muertes súbitas fue mayor entre los pacientes en NYHA II, por la

mayor contribución relativa de la muerte súbita al total de fallecimientos de estos pacientes: supuso el 36,7% de mortalidad en NYHA II en el MUSIC frente al 25,3% en el REDINSCOR I; mientras que en NYHA III-IV supuso el 31,6% en el MUSIC y el 18,0% en el REDINSCOR I. Para confirmar el impacto de los diferentes tratamientos, se excluyó de forma secuencial a la población con terapia de resincronización cardiaca y DAI. Tras la exclusión de los dispositivos, persistía la reducción de la mortalidad total y la muerte súbita asociada con la mejora del tratamiento farmacológico en la población más contemporánea (tabla 2 del material adicional y tabla 3 del material adicional). En el análisis de predictores de muerte súbita basado en riesgos competitivos, la presencia de infarto previo, menos de 2 tratamientos basados en la evidencia, valores aumentados de NT-proBNP y una menor tasa de filtrado glomerular estimada fueron predictores independientes en la población total (índice C = 0,640) (tabla 4 del material adicional). De ningún tratamiento se demostró que fuera predictor independiente por sí solo, y tampoco se encontraron interacciones entre tratamientos. La presencia de 2 o más tratamientos es la variable terapéutica con mejor sensibilidad y significación en el análisis realizado *a posteriori* (tabla 5 del material adicional). En un análisis de los tratamientos individuales en la población emparejada, mediante interacciones con «MUSIC frente a REDINSCOR I», no se observaron relaciones estadísticamente significativas (*omnibus test*,  $p = 0,320$ ).

## DISCUSIÓN

El presente estudio, basado en registros de la práctica clínica con cohortes bien caracterizadas, muestra que la incorporación de un tratamiento basado en terapias con beneficio demostrado y recomendadas en las guías de práctica clínica conlleva una reducción de la mortalidad y en particular del riesgo de muerte súbita, de manera independiente de la clase funcional.

### Mejora de la mortalidad según causas

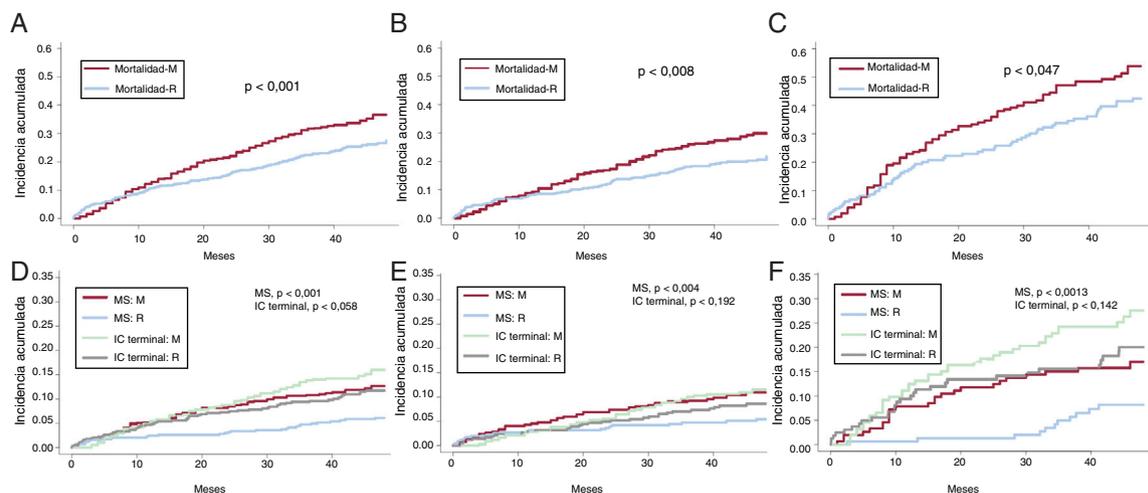
El análisis incluyó a 2.351 pacientes ambulatorios y con FEVI  $< 40\%$ , y ambas poblaciones tuvieron un seguimiento de 4 años. Sin embargo, las 2 poblaciones no eran comparables en características de riesgo ni en tratamientos recibidos, de modo que la más contemporánea tenía a pacientes en clases funcionales más avanzadas y con un perfil clínico de mayor riesgo, pero que a la vez recibían un mejor tratamiento médico tanto farmacológico como de dispositivos. Estos hallazgos podrían indicar un empeoramiento del perfil del paciente atendido en las unidades participantes, a la vez que la incorporación progresiva de los tratamientos basados en la evidencia. Si bien considerando las poblaciones totales la mortalidad fue similar en ambas cohortes, tras considerar las clases funcionales, la mortalidad y en particular la muerte súbita, fue significativamente menor en la población más contemporánea a pesar del perfil de mayor riesgo de sus pacientes. En este contexto, el ajuste de propensión permitió obtener 2 poblaciones comparables en variables de riesgo, pero que mantenían sus diferencias en tratamientos basados en la evidencia. Este análisis confirmó un menor riesgo de muerte en la población más contemporánea, principalmente debido a la reducción aproximada del 50% en el riesgo de muerte súbita. Esta reducción fue significativa tanto en NYHA II como en las clases avanzadas III-IV. La magnitud de la reducción fue similar en ambas clases funcionales, pero la repercusión fue mayor en NYHA II por la mayor contribución relativa de la muerte súbita al total de fallecimientos en estadios menos avanzados de la enfermedad. La mortalidad por IC terminal fue también inferior, con una clara tendencia, aunque

**Tabla 3**

Características clínicas basales comparadas de la población del MUSIC y el REDINSCOR I en las poblaciones emparejadas por puntuación de riesgo

	MUSIC (n = 575)	REDINSCOR I (n = 575)	p	Diferencias de medias estandarizadas
<b>Puntuación de propensión</b>	0,400 ± 0,195	0,380 ± 0,183	0,160	0,10
<b>Edad (años)</b>	64,2 ± 11,4	64,9 ± 11,9	0,310	-0,06
<b>Varones</b>	77,4% (445)	77,0% (443)	0,888	0,01
<b>Hipertensión arterial</b>	55,1% (317)	56,5% (325)	0,635	-0,03
<b>Diabetes mellitus</b>	37,7% (217)	39,3% (226)	0,586	-0,03
<b>Infarto de miocardio previo</b>	43,8% (252)	44,9% (258)	0,722	-0,02
<b>Fibrilación auricular</b>	17,9% (103)	18,6% (107)	0,760	-0,02
<b>Frecuencia cardiaca (lpm)</b>	72,8 ± 15,4	74,1 ± 15,6	0,132	-0,09
<b>NYHA</b>				
II	73,4% (422)	71,7% (412)	0,509	0,04
III-IV	26,6% (153)	28,3% (163)	0,509	-0,04
<b>FEVI (%)</b>	28,36 ± 6,88	28,36 ± 6,87	0,997	0,00
<b>Insuficiencia mitral de grado III-IV</b>	15,1% (87)	15,1% (87)	1	0,00
<b>Miocardiopatía idiopática</b>	27,5% (158)	25,6% (147)	0,462	0,04
<b>NT-proBNP (ng/l)</b>	1.362 [528-4.145]	1.550 [605-3.905]	0,909	-0,01
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13,7 ± 1,6	13,6 ± 1,8	0,639	0,03
<b>TFGe (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	63,1 ± 21,0	62,9 ± 23,9	0,873	0,01
<b>Tratamientos individuales</b>				
IECA (o ARA-II)	89,6% (515)	86,3% (496)	0,086	0,11
Bloqueadores beta	70,4% (405)	88,0% (506)	<0,001	-0,39
Antialdosterónico	44,3% (255)	63,1% (363)	<0,001	-0,38
Desfibrilador automático	1,6% (9)	22,1% (127)	<0,001	-1,58
Terapia de resincronización	4,7% (27)	8,5% (49)	0,009	-0,18
<b>Tratamientos combinados</b>				
Total (n)	2,106 ± 0,852	2,680 ± 0,916	<0,001	-0,67
<b>Categorías</b>				
0	2,1% (12)	1,0% (6)		0,08
1	20,9% (120)	8,2% (47)		0,31
2	45,0% (259)	29,2% (168)		0,32
3	29,0% (167)	47,8% (275)		-0,41
4	2,3% (13)	10,8% (62)		-0,56
5	0,7% (4)	3,0% (17)		-0,26

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. Los valores expresan % (n), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].



**Figura 2.** Poblaciones emparejadas en el análisis de propensión. Función de incidencia acumulada de mortalidad y sus tipos en las poblaciones de los registros MUSIC (M) y REDINSCOR I (R), considerando la población total y según clase funcional de la NYHA. A: mortalidad total en población total; B: mortalidad total en NYHA II; C: mortalidad total en NYHA III-IV; D: tipos de muerte en población total; E: tipos de muerte en NYHA II; F: tipos de muerte en NYHA III-IV. IC: insuficiencia cardiaca; MS: muerte súbita; NYHA: *New York Heart Association*.

**Tabla 4**

Análisis de regresión y riesgos competitivos de muerte a 48 meses en poblaciones emparejadas por análisis de propensión: REDINSCOR I frente a MUSIC

	Total (n = 1.150)				NYHA II (n = 834)				NYHA III-IV (n = 316)			
	M	R	HR/sHR (IC95%)	p	M	R	HR/sHR (IC95%)	p	M	R	HR/sHR (IC95%)	p
Muerte total	34,6%	25,0%	0,70 (0,57-0,87)	0,001	28,4%	20,1%	0,68 (0,52-0,90)	0,008	51,6%	37,4%	0,71 (0,51-0,99)	0,046
Muerte súbita	12,0%	5,6%	0,46 (0,30-0,70)	<0,001	10,4%	5,1%	0,48 (0,29-0,81)	0,006	16,3%	6,7%	0,42 (0,21-0,84)	0,015
IC terminal <sup>a</sup>	15,0%	10,8%	0,73 (0,53-1,01)	0,059	10,9%	8,0%	0,74 (0,48-1,16)	0,193	26,1%	17,8%	0,70 (0,44-1,13)	0,141
Otras causas <sup>b</sup>	7,6%	8,7%	1,17 (0,78-1,75)	0,445	7,1%	7,0%	0,98 (0,59-1,63)	0,941	9,2%	12,9%	1,57 (0,81-3,06)	0,186

HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; M: MUSIC; NYHA: New York Heart Association; R: REDINSCOR I; sHR: sub-hazard ratio.

<sup>a</sup> Muerte por IC refractaria y necesidad de trasplante cardiaco.<sup>b</sup> Muerte por otras causas cardiacas y extracardiacas.

sin alcanzar significación estadística tras el ajuste por riesgos competitivos, lo que muestra que, si bien hubo un impacto en la progresión de la IC, este fue menor o al menos no tan precoz como en la muerte súbita. Por último, como era de esperar, las demás formas de muerte fueron similares en ambas poblaciones a pesar de las diferencias de tratamiento.

### Reducción de la muerte súbita

El efecto del tratamiento en la mortalidad de pacientes con IC y fracción de eyección reducida se basa en los ensayos clínicos aleatorizados individuales de cada fármaco. Recientemente, Shen et al. compararon la incidencia acumulada de muerte súbita en los distintos ensayos clínicos pivotales, y observaron una reducción de su incidencia en los grupos de control a la vez que estos incorporaban los tratamientos basados en la evidencia previa con el paso de los años<sup>15</sup>. La disminución del riesgo de muerte súbita fue del 44% entre los distintos estudios, un porcentaje similar al observado en nuestro análisis. Sin embargo, nuestro estudio tiene el valor añadido de reflejar el impacto en la práctica clínica real, un aspecto poco estudiado hasta ahora. Thorvaldsen et al. estudiaron una cohorte de 5.908 pacientes con IC, FEVI < 30% y NYHA II-IV durante el periodo 2003 a 2012, pero no encontraron relación entre tratamientos basados en la evidencia y una mejora de la supervivencia total<sup>18</sup>. Sin embargo, este análisis no consideró las distintas formas de muerte ni la interacción con las clases funcionales, lo que pudo afectar a los resultados observados. De hecho, en nuestro estudio la supervivencia total no muestra diferencias, que solo se hacen evidentes tras considerar causas de muerte y clases funcionales por separado, dado que la población más contemporánea incluye a pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad. Por lo tanto, nuestros resultados expanden los hallazgos del análisis de Shen et al.<sup>15</sup> a poblaciones de la práctica clínica, en las que la mejora del tratamiento conllevó una reducción del riesgo de muerte, en particular de muerte súbita, independientemente del estadio funcional.

### Influencia del cambio en la forma de muerte

El mayor efecto en la muerte súbita que en la muerte por IC terminal hace que disminuya la contribución relativa de la primera al total de la mortalidad. Por tanto, también se produce un cambio en el modo de muerte, de manera que los pacientes aumentan su tiempo de supervivencia y terminan falleciendo por IC terminal. Este hecho puede tener repercusión en la indicación de DAI, en particular para pacientes con menor riesgo de muerte súbita, como aquellos sin infarto previo. Así, en un ensayo clínico reciente, la indicación de DAI basada solo en la FEVI no se asoció con una reducción de la mortalidad total de los pacientes sin infarto previo,

que tenían tasas elevadas de tratamientos farmacológicos recomendados por las guías de práctica clínica<sup>19</sup>. El papel del tratamiento farmacológico se observa también en nuestro análisis, dado que la reducción de muerte súbita persistía tras eliminar a la población con dispositivos. Recientemente, la inhibición dual de la neprilisina y el receptor de la angiotensina ha mostrado reducciones aún mayores del riesgo de muerte y, en particular, muerte súbita en pacientes poco sintomáticos<sup>8</sup>. Este fármaco, actualmente incorporado a la práctica clínica, previsiblemente tendrá un impacto adicional en la mortalidad y el modo de muerte durante los próximos años.

### Adherencia terapéutica en vida real

En nuestro análisis, tras el ajuste por puntuación de propensión, la única diferencia fueron los tratamientos recibidos. En particular, las tasas fueron superiores en los fármacos cuyos manejo e introducción son más difíciles, como los bloqueadores beta y los antialdosterónicos, y entre los dispositivos destacó la mayor tasa de implantes de DAI. Estas tasas en el registro más contemporáneo (2007-2010) fueron superiores a las del registro europeo de inicio de los 2000 (*EuroHeart Failure Survey*)<sup>9</sup> y similares a las indicadas en otros registros europeos inmediatamente posteriores, como el *ESC Heart Failure Long-Term* (2011-2013)<sup>20,21</sup> y el *QUALIFY* (2013-2014)<sup>22</sup>. Esta lenta incorporación de terapias con evidencia se ha descrito en numerosos registros, y sus causas son multifactoriales, como la falta de adherencia de los profesionales a las guías debida a la inercia asistencial, la falta de formación y las dificultades añadidas, como la mayor comorbilidad del paciente de la práctica clínica<sup>23</sup>. Más allá de los tratamientos individuales, la combinación de tratamientos con evidencia también fue superior en la población más contemporánea. Este hecho es relevante, tal y como muestra el análisis de predictores en el que solo tener 2 o más tratamientos basados en la evidencia se asoció con menor riesgo independiente de muerte súbita. Este hallazgo concuerda con los de estudios recientes que muestran que una mayor combinación de tratamientos, y al menos el 50% de las dosis recomendadas, se asocia con menos mortalidad y hospitalizaciones<sup>22,24</sup>.

### Limitaciones

Entre las limitaciones se encuentran precisamente la falta de datos sobre dosis utilizadas y la persistencia de los tratamientos, así como ser un estudio observacional de cohortes con diferencias entre poblaciones. El análisis de propensión se utilizó para obtener 2 grupos de pacientes con características clínicas similares y, por lo tanto, comparables aun encontrándose en periodos temporales distintos, solo diferenciados en las variables de tratamiento. Esto último pudo conllevar diferencias residuales en las muestras emparejadas, diferentes de la variable en estudio.

Además, otras variables no medibles pudieron influir, entre ellas la adherencia del paciente, el tiempo desde el diagnóstico y las mejoras organizativas o en otros tratamientos como la revascularización coronaria. Por otro lado, la participación de diferentes centros en ambos registros pudo ocasionar un sesgo de selección derivado del perfil de pacientes que atiende cada centro. Los centros que componen los 2 periodos de estudio no son los mismos al completo; de los 18 centros, se repiten solo 6, y eso impidió tener en cuenta el efecto *cluster* de los centros para la estimación de la puntuación de propensión. La causa de muerte es en muchos casos de difícil adjudicación, aunque la existencia de un comité independiente predefinido y la adjudicación a ciegas minimizan esta limitación. A pesar de estas limitaciones, los análisis realizados respaldan los hallazgos obtenidos, que a su vez permiten expandir a la práctica clínica los resultados de poblaciones de ensayos aleatorizados<sup>16</sup>, considerando la variabilidad de la práctica real.

## CONCLUSIONES

En pacientes con IC y fracción de eyección reducida, la mejora del tratamiento médico basado en la evidencia se asocia con una reducción de la mortalidad en registros de práctica clínica, principalmente debido a un riesgo de muerte súbita significativamente menor, independientemente de la clase funcional. Estos resultados confirman la necesidad de estrategias que faciliten la incorporación de los tratamientos basados en la evidencia a la práctica clínica.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo se financió parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España (RD12/0042/0049) (PI14/01637; INT16/00172) y Fondos FEDER (CIBER Cardiovascular; CB16/11/00385).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno relacionado con este trabajo.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Para los pacientes con IC y FEVI reducida, se dispone de tratamientos recomendados con base en la reducción de la mortalidad demostrada en ensayos clínicos.
- Hay pocos datos sobre su traslación a la práctica clínica y el efecto en los distintos tipos de muerte.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En la práctica clínica real, la incorporación de las terapias basadas en la evidencia para pacientes con IC y FEVI reducida se asocia con un menor riesgo de muerte.
- La mejora de la supervivencia se debió principalmente a la significativa reducción del riesgo de muerte súbita independientemente de la clase funcional.
- Por lo tanto, su beneficio conlleva tanto una mayor supervivencia como un cambio en el modo de muerte de los pacientes.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.09.012>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-e239.
3. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: An overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2018;8:1-14.
4. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, et al.  $\beta$ -blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:52.
5. Bapojé SR, Bahia A, Hokanson JE, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail*. 2013;6:166-173.
6. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539.
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
8. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36:1990-1997.
9. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24:442-463.
10. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808-817.
11. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-625.
12. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:1088-1096.
13. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:818-827.
14. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;240:265-270.
15. Shen L, Jhund PS, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377:1794-1795.
16. Álvarez-García J, Salamanca-Bautista P, Ferrero-Gregori A, et al. Prognostic impact of physician specialty on the prognosis of outpatients with heart failure: propensity matched analysis of the REDINSCOR and RICA registries. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:347-354.
17. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivar Behav Res*. 2011;46:399-424.
18. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlström U, et al. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:503-511.
19. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.
20. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1173-1184.
21. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, et al. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:785-793.
22. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1414-1423.
23. Lenzen MJ, Boersma E, Scholte Op Reimer WJM, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: A report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2706-2713.
24. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. 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;38:1883-1890.