



# CÓMO PUEDO TRATAR A LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

Con este trabajo se pretende ayudar al médico de atención primaria a tomar decisiones sobre los pacientes que padecen insuficiencia cardiaca. Se repasan los datos epidemiológicos, etiológicos, el curso clínico y las bases fisiopatológicas que justifican el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Las propuestas se basan principalmente en el contenido de la última revisión sobre el manejo de la insuficiencia cardiaca que ha publicado la Sociedad Europea de Cardiología. Las últimas actualizaciones de la guía de la Sociedad Americana de Cardiología y Canadiense de Cardiología aportan pequeñas diferencias con respecto a la guía europea. Se presentan ensayos clínicos que complementan las propuestas de dicha guía.

MIGUEL ÁNGEL IMÍZCOZ ZUBIGARAY  
Cardiólogo

## índice

[Etiología](#)

[Epidemiología](#)

[Fisiopatología](#)

[Mortalidad por insuficiencia cardiaca y sus causas](#)

[Objetivos del tratamiento](#)

[Tratamiento farmacológico](#)

[Resincronización cardiaca y desfibrilador implantado](#)

[Limitaciones de las guías clínicas](#)

[Manejo de la insuficiencia cardiaca con función ventricular deprimida](#)

[Manejo de la insuficiencia cardiaca con función ventricular conservada](#)

[Comorbilidad y polifarmacia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica](#)



## Etiología

Si en décadas pasadas era la enfermedad valvular reumática una de las principales causas que provocaban el daño cardíaco responsable de las alteraciones estructurales cardíacas que daban lugar a insuficiencia cardíaca (IC), la etiología ha cambiado de manera que en este momento se calcula que el 50% de los pacientes con IC con fracción de eyección (FE) reducida padecen enfermedad coronaria previa. Por otra parte, entre los pacientes con IC que presentan FE conservada es la hipertensión arterial (HTA) el factor etiológico y precipitante de la misma más frecuente<sup>1</sup>.

## Epidemiología

La IC es un problema clínico frecuente en los países desarrollados que afecta al 1-2% de la población adulta<sup>2</sup>, proporción que aumenta con la edad y afectando hasta al 10% de la población mayor de 70 años<sup>3</sup>.

El estudio PRICE<sup>4</sup> realizado en 15 centros de salud de 9 comunidades autónomas de España incluyó a individuos de 45 años o más que eran diagnosticados inicialmente de IC por médicos de familia utilizando los criterios de Framingham y posteriormente el diagnóstico se completaba por un cardiólogo, incluyendo la realización de un ecocardiograma con el fin de conocer la función ventricular izquierda. En dicho trabajo se describe una prevalencia de 6,8 %, similar en hombres y mujeres. Por edades, la prevalencia entre los 45 y 54 años fue del 1,3%; entre 55 y 64 años del 5,5%; entre 65 y 74 años el 8% y en 75 o más años del 16,1%.

Otro estudio realizado sobre la prevalencia en España de la IC en los últimos 20 años la sitúa en el 5% en la población de más de 45 años, siendo la primera causa de hospitalización y representa el 3% de todos los ingresos hospitalarios, estimando además que supone un 2'5% del coste en asistencia sanitaria. En este mismo estudio se expone que en el año 2010 la IC fue la causa del 3% de los fallecimientos de los hombres y del 10% de las mujeres<sup>5</sup>. Un estudio realizado en Galicia describe que casi 2 de cada 3 casos de IC tiene más de 75 años, llegando a afectar a un 16% de la población de ese grupo de edad<sup>6</sup>.

Analizando la prevalencia de IC en Navarra a nivel de atención primaria y hospitalización, y con datos obtenidos en centros de salud sobre pacientes atendidos

entre los años 2009 y 2013 se registró que la padecían un 0,92% (IC 95%; 0,89-0,95) en el total de la población navarra con edad  $\geq 15$  años. En mujeres era del 1,02% (IC 95%; 0,98- 1,06) y en hombres del 0,82% (IC 95%; 0,78-0,85). En el mismo registro durante ese periodo de tiempo fueron 3.669 casos los registrados en ingresos hospitalarios con el mismo diagnóstico.

Los casos diagnosticados en ambos niveles asistenciales fueron 6.622 pacientes (mujeres 3.560; hombres: 3.062) lo que supone un 1,36% (IC 95%:1,32-1,39). La distribución por género mostraba que la padecían más las mujeres: 1,44% (IC 95%: 1,39-1,49) que los hombres: 1,27% (IC95%: 1,22-1,31)<sup>7</sup>.

En otros registros de Navarra, el GRD 127, que corresponde a IC, representó en 2014 el 1,5% de los ingresos hospitalarios, suponiendo la quinta causa de los mismos, con una estancia media de 7,3 días por ingreso<sup>8</sup> y representando en 2013 la causa de muerte del 2,8% de los hombres y del 4,2% de las mujeres<sup>9</sup>.

## Fisiopatología

La IC es un síndrome complejo en el que tras una alteración cardíaca resultado de diferentes etiologías, se ponen en marcha mecanismos de compensación tanto cardíacos como extracardíacos con el objeto de mantener el gasto cardíaco adecuado que se ha visto comprometido por la alteración cardíaca.

En la IC el corazón es incapaz de mantener este gasto cardíaco necesario para satisfacer las demandas del organismo sin que para ello tenga que aumentar la presión diastólica intracardiaca.

La situación fisiopatológica puede ser el resultado del compromiso de la función sistólica, de la diastólica o de ambas. El término "insuficiencia cardíaca congestiva" queda reservado para aquellos pacientes con disnea y retención anormal de sodio y agua que produce edema.

La IC comprende una amplia gama de escenarios clínicos, desde pacientes con FEVI  $\geq 50\%$  o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc) a aquellos con contractilidad miocárdica reducida (FEVI  $< 40\%$ ) (IC-FEr)<sup>2</sup> [tabla 1]. Existen diferencias pronósticas y especialmente en la eficacia del tratamiento entre ambas situaciones.

**Tabla 1.** Clasificación de la IC en función de la fracción eyección ventricular izquierda<sup>2</sup>.

Tipo	IC con FE reducida	IC con FE medianamente reducida	IC con FE conservada
Criterio 1	Síntomas y ± signos	Síntomas y ± signos	Síntomas y ± signos
Criterio 2	FE ventrículo izquierdo < 40%	FE ventrículo izquierdo 40–49%	FE ventrículo izquierdo ≥ 50%
Criterio 3	-	Niveles altos de péptidos natriuréticos Algunos de estos: Importante anomalía cardíaca (HVI y/o CAI) Disfunción diastólica	Niveles altos de péptidos natriuréticos Algunos de estos: Importante anomalía cardíaca (HVI y/o CAI) Disfunción diastólica

HVI: hipertrofia ventricular izquierda. CAI: crecimiento auricular izquierdo

La IC-FEc<sup>10</sup> es el síndrome clínico de IC con síntomas de congestión pulmonar y periférica que, en ausencia de anomalías valvulares significativas (como puede ser la estenosis aórtica o regurgitación mitral), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o situación de gasto cardíaco elevado; en el análisis de imagen muestra FE del ventrículo izquierdo (VI) normal<sup>11</sup>. Esta situación clínica es facilitada por la obesidad, cortocircuitos arteriovenoso o enfermedad hepática. Por lo general, en la IC-FEc existe deterioro de la relajación ventricular isovolumétrica que conduce a la disminución en el llenado del ventrículo izquierdo y provoca el aumento de presión diastólica del mismo.

### Factores precipitantes de desestabilización

Al tratar a un paciente con agudización de la clínica de IC en primer lugar es necesario identificar si existe algún motivo que haya precipitado el empeoramiento de la misma. Un estudio realizado entre los años 2008 y 2014 en servicios de medicina interna de 52 hospitales de España<sup>12</sup> incluyó 2.962 pacientes que basalmente se encontraban en grado funcional II, el 53,4% eran mayores de 80 años y el 47% mujeres. La comorbilidades más frecuentes eran: HTA en un 85% de los pacientes, diabetes mellitus en el 46% y enfermedad renal crónica en 40%. El 61% correspondían a IC-FEc. Las causas precipitantes de IC más frecuentes fueron infección respiratoria en el 29% de los casos seguido de entrada en fibrilación auricular en el 19% de pacientes, baja adherencia al tratamiento en el 6,3% junto con isquemia miocárdica en la misma proporción, HTA no controlada en el 6% y anemia en el 3,4%. El seguimiento a los tres meses mostró una mortalidad del 8,6%.

### Mortalidad por insuficiencia cardíaca y sus causas

Resulta difícil conocer las causas de muerte en los pacientes con IC y los datos pertenecen principalmente al análisis de ensayos clínicos aleatorizados para el estudio de tratamientos, con el inconveniente que suponen una

## El tratamiento de la insuficiencia cardíaca incluye cambios en el estilo de vida.

selección previa de la población enferma incluida.

Las causas de la muerte se pueden clasificar en tres grupos: muerte súbita por arritmias ventriculares, ritmos lentos con bradicardia extrema y deterioro funcional progresivo<sup>13</sup>. Existe relación entre el grado funcional del paciente y la muerte. Así los pacientes en grado funcional II presentan con más frecuencia muerte por arritmias ventriculares que los de grado funcional III-IV, que mueren con mayor frecuencia en situación de deterioro funcional irreversible o por ritmos cardíacos lentos.

En el pronóstico de los pacientes participan diferentes variables, lo que hace que sea más difícil establecer el mecanismo con precisión; el metanálisis MAGGIC<sup>14</sup> valoró datos pronósticos individuales en 39.372 pacientes con IC y mostró que el 40,2% de ellos fallecieron durante un seguimiento medio de 2,5 años. Se incluyeron 13 predictores independientes significativos de mortalidad que por orden de importancia fueron: edad, fracción de eyección reducida, clase funcional de la NYHA, creatinina sérica, diabetes, no tomar betabloqueantes, hipotensión sistólica, baja masa corporal, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, fumador actual, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sexo masculino, no seguir tratamiento con IECA o ARA-II. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo incluso en los sujetos asintomáticos supone un mayor riesgo de desarrollar IC y muerte<sup>15</sup>.

## Objetivos del tratamiento<sup>2</sup>

- 1) Aliviar la sintomatología y mejorar el grado funcional del paciente.
- 2) Disminuir la necesidad de ingresos hospitalarios.
- 3) Mejorar la supervivencia.

## Cambios en el estilo de vida

A todo paciente al que se le ha diagnosticado IC se deberá recomendar cambios en su estilo de vida, comenzando por investigar si existe algún factor etiológico o precipitante de la IC que pueda ser modificable.

Deberá abandonar el tabaco si fuma y no utilizar otras drogas, especialmente cocaína. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas, debiendo ser más estricto si el paciente ingiere habitualmente bebidas de alta graduación.

Aunque generalmente se aconseja restringir el consumo diario de sal, las evidencias son limitadas y no se conoce la cantidad óptima de sal diaria que se debe recomendar ingerir a los pacientes con IC sintomática. Se deberá individualizar en cada paciente y en cada momento de la evolución el consejo sobre la sal a consumir. Normalmente la recomendación diaria de sal a ingerir será entre 2 a 3 gr. Lo mismo sucede con la ingesta total de líquidos, que en el paciente estable se aconseja se encuentre entre 1,5 y 2 litros diarios, salvo en los casos de hiponatremia con cifra sérica de sodio inferior a 125 mEq/l. en los que se restringirá la ingesta.

Otro aspecto fundamental es el consejo en lo referente a la actividad física. Una revisión Cochrane sobre el tema<sup>16</sup> muestra que si bien la rehabilitación basada en el ejercicio no modifica el riesgo de muerte a corto plazo (hasta 12 meses de seguimiento) sí reduce el riesgo de ingresos hospitalarios y confiere mejoras importantes en la calidad de vida relacionada con la salud. El ejercicio practicado de manera regular tiene un doble beneficio, por una parte previene el deterioro en la capacidad funcional y por otra ayuda a mantener la masa muscular del paciente<sup>17</sup>. Con carácter general se aconseja guardar reposo relativo durante las agudizaciones clínicas y una vez estabilizado el paciente, adaptar la actividad a la situación funcional del mismo, siendo aconsejable caminar 30 minutos diarios al menos 5 veces a la semana, evitando sobreesfuerzos.

Al ser los pacientes con insuficiencia cardiaca más sensibles a las complicaciones por gripe se aconseja incluirlos en las campañas de vacunación aunque no cumplan criterio de edad<sup>18,19</sup> para proceder a la misma. Esta recomendación es extensible también a la vacuna de neumococo<sup>20</sup>.

## **IECA, betabloqueantes y antialdosterona han demostrado mejorar la supervivencia en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.**

### Tratamiento farmacológico

Los fármacos más utilizados son:

#### Diuréticos

Su indicación se basa en reducir el aumento de volumen circulante que se produce en la IC y las consecuencias patológicas derivadas del mismo como es la clínica de congestión<sup>21</sup>. El tratamiento con fármacos diuréticos es muy útil y necesario, se indican hasta en un 80 a 90% de los pacientes con IC debido a que la sintomatología que presentan depende en un 90% de la congestión hídrica<sup>22</sup>. A pesar de mejorar la sintomatología, su uso no ha demostrado mejorar la supervivencia<sup>23</sup>, conclusiones tal vez consecuencia del reducido número de pacientes incluidos en los ensayos<sup>24,25</sup>.

Los más utilizados son los diuréticos de asa<sup>26</sup> por su acción eficaz y rápida. Si el paciente está compensado el pico de máxima concentración del fármaco es de dos horas y de cuatro si está descompensado.

Están indicados en todos los pacientes sintomáticos con datos de sobrecarga hídrica que no presenten basalmente fallo renal o hiponatremia. Los fármacos más utilizados son los que aparecen en la tabla 2. La dosis se aumentará en función de la respuesta diurética, reduciendo de nuevo la misma si la clínica se ha compensado y buscando siempre la dosis mínima eficaz hasta retirar el diurético si la situación clínica del paciente lo permite.

Un buen indicador de su eficacia es el control del peso, que deberá disminuir de forma lenta y progresiva, considerando como objetivo durante la fase de descompensación clínica la pérdida de 1 kg/día.

Se deberá vigilar la función renal, que el paciente no desarrolle hiponatremia y en aquellos que no sigan tratamiento con fármacos inhibidores del eje renina angiotensina que no se produzca hipopotasemia.

**Tabla 2.** Resumen de los consejos prácticos en el uso de diuréticos (modificado de 2)

¿Para quién y cuándo?
<p><b>Indicaciones</b></p> <p>En principio en todos los pacientes con síntomas o signos de congestión, independientemente de la FEVI. En los pacientes con IC-FER asociarlos a fármacos que hayan demostrado mejorar la expectativa de vida como son inhibidores del eje renina angiotensina, betabloqueantes y fármacos antialdosterona.</p>
<p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>No están indicados en los pacientes que nunca han presentado clínica o signos de congestión. Haber padecido reacción alérgica u otra reacción adversa.</p>
<p><b>Precauciones</b></p> <p>La hipopotasemia basal (<math>\leq 3,5</math> mmol/l) puede empeorar con la administración de diuréticos. En los pacientes con filtrado glomerular <math>&lt; 30</math> ml/min/1,72 m<sup>2</sup> la función renal puede empeorar o el paciente no responder a la dosis de diurético administradas, especialmente si son tiazídicos. La hipotensión (PA sistólica <math>&lt; 90</math> mmHg) puede empeorar por la hipovolemia que produzca el tratamiento diurético. La asociación de diurético de asa y tiazídico puede dar lugar a hipotensión, hipovolemia, hipopotasemia e insuficiencia renal.</p>
<p><b>¿Cómo emplearlos?</b></p> <p>Comprobar la función renal y los electrolitos. Comenzar con dosis bajas pero efectiva, ajustando la dosis según la pérdida de peso (<math>\pm 1</math> kg/día), la disminución de los síntomas y signos de congestión. Comprobar la función renal y electrolitos a la semana de iniciado el tratamiento.</p>
<p><b>Solución de problemas aparecidos durante el tratamiento</b></p> <p><b>Hipotensión asintomática:</b> reducir la dosis de diurético si lo permite la clínica de congestión. <b>Hipotensión sintomática:</b> reducir la dosis de diurético si lo permite la clínica de congestión, por otra parte revisar si tiene asociado fármacos con efecto vasodilatador. <b>Hipopotasemia o hipomagnesemia:</b> aumentar la dosis de fármacos inhibidores del eje renina angiotensina, añadir fármaco antialdosterónico o suplemento de potasio o magnesio. <b>Hiponatremia:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Con depleción de volumen: interrumpir la tiazida o cambiar a un diurético de asa si es posible. Si solo toma diurético de asa reducir o suspender el fármaco</li> <li>Con sobrecarga de volumen: reducir el aporte líquido, aumentar la dosis de diurético de asa, asociar tratamiento inotrope intravenoso y considerar indicar ultrafiltración</li> </ul> <b>Hipovolemia/deshidratación:</b> considerar la dosis de diurético <b>Respuesta insuficiente:</b> analice la resistencia al diurético tanto intrínseca cómo extrínseca <b>Deterioro función renal:</b> comprobar la volemia y deshidratación, no asociar otros fármacos nefrotóxicos, especialmente antiinflamatorios no esteroideos. Si no es suficiente y lo toma, suspender antialdosterona. Valorar reducir la dosis de inhibidores del eje renina angiotensina. Considerar la ultrafiltración</p>

Diurético de asa	Dosis inicial vía oral	Dosis objetivo
Furosemida	20-40 mg	40-240 mg/24 horas
Torasemida	5-10 mg	10-20 mg/24 horas
Tiazídicos		
Hidroclorotiazida	25 mg	12,5-100 mg/24 horas
Indapamida	2,5	2,5-5 mg/24 horas
Clortalidona	25 mg	25-50 mg/24 horas
Equivalencia de dosis		
Torasemida 20 mg vía oral	Furosemida 40 mg vía intravenosa	Furosemida 80 mg vía oral

Porcentaje de sodio filtrado a nivel renal que es eliminado en la orina:  $100 \times (\text{sodio orina} \times \text{creatinina plasma} / \text{sodio plasma} \times \text{creatinina plasma})$

Se puede producir en los pacientes descompensados, resistencia a la dosis administrada. Este hecho, además de complicar el tratamiento, se interpreta como predictor de mala evolución posterior, incluso con aumento de la mortalidad<sup>27</sup>, aunque esta hipótesis se encuentre pendiente de estudios más completos<sup>28</sup>. Los motivos más frecuentes de una pobre eficacia del tratamiento diurético suelen ser<sup>21</sup>: por parte del médico, prescribir dosis insuficiente del fármaco. Por la del paciente, pobre adherencia al tratamiento, bien por no tomar las dosis indicadas o por ingerir cantidades altas de sal o líquidos. Factores farmacocinéticos, como son la disminución de la absorción en el caso de edema de la pared intestinal, situación en la que se debe valorar la administración intravenosa del fármaco; disminución de la secreción del mismo en la luz del túbulo proximal, especialmente en los casos de padecer insuficiencia renal crónica, edad avanzada y la toma de fármacos como antiinflamatorios no esteroideos o probenecid. La analítica de electrolitos en orina nos puede servir para definir los marcadores de la posible resistencia a la dosis de diurético de asa utilizada<sup>29</sup>: fracción de excreción de sodio < 0,2%\*, cantidad de sodio excretado < 50 mEq/l en 24 horas y relación sodio/potasio en orina < 1. Si se ha conseguido estabilizar la clínica de congestión, se debe intentar reducir la dosis de diurético de asa, buscando siempre la dosis mínima eficaz.

Las tiazidas se indican cuando el diurético de asa no es todo lo eficaz que necesitamos y se administran unos 30 minutos antes de éste.

### Inhibidores del enzima conversor de angiotensina

La activación del sistema renina angiotensina (SRA) en la IC se produce como consecuencia de hipoperfusión renal, la disminución del sodio filtrado que llega a la mácula densa en el túbulo distal y el aumento de estimulación simpática del riñón por lo que se produce una mayor liberación de renina a nivel del aparato juxtaglomerular. La renina participa en la formación de angiotensina I y el enzima convertidor de angiotensina (ECA) en angiotensina II. La mayoría de la actividad de ECA (que se acerca al 90%) se localiza en los tejidos y el 10% restante en el intersticio del miocardio y la pared de los vasos.

El uso de inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECA) en las últimas décadas ha supuesto un pilar fundamental en el tratamiento de la IC, especialmente el enalapril<sup>30</sup>, con claro beneficio sobre la supervivencia que se ha confirmado en un ensayo clínico<sup>31</sup>. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) no han demostrado superioridad frente a IECA<sup>32</sup> y su indicación se reserva para aquellos pacientes que no toleran enalapril, especialmente por la aparición de tos [tabla 3].

En los pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomáticos se deberá comenzar con un IECA, iniciando

## **Ningún fármaco ha demostrado mejorar la supervivencia en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada.**

dosis bajas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada. El aumento de la dosis se realizará a intervalos de una o dos semanas. En los pacientes hospitalizados el aumento de dosis se puede hacer cada dos días. La limitación a su uso o el ajuste más preciso de la dosis vendrán determinados por el deterioro de la función renal o la hipotensión arterial.

### Betabloqueantes

El primer mecanismo de compensación que se pone en marcha en la IC es el aumento del tono simpático con el objetivo de mejorar la eficacia de la contracción ventricular y del aumento en la frecuencia cardiaca que pueden tender a compensar la reducción del gasto cardiaco. Este beneficio inicial, si se mantiene la causa precipitante tiene consecuencias negativas para el miocardio por provocar el aumento del consumo de oxígeno que puede dar lugar a isquemia miocárdica y ser la razón de arritmias ventriculares graves en forma de taquicardias ventriculares complejas o fibrilación ventricular que comprometen la supervivencia.

La indicación de fármacos betabloqueantes tiene como objeto la reducción del tono adrenérgico con disminución de la frecuencia cardiaca y el consumo de oxígeno por parte del mismo. Resultan eficaces en disminuir la mortalidad o el ingreso hospitalario en los pacientes con IC-FEr, especialmente aquellos que se encuentran en ritmo sinusal<sup>33,34</sup>.

Es aconsejable indicar fármacos betabloqueantes con efecto cardiosselectivo, recordando que ese efecto se debe tanto al propio principio activo utilizado como a la dosis empleada, sabiendo que la cardiosselectividad se puede perder al aumentar la dosis.

Una duda frecuente es saber cuándo iniciar el tratamiento con un betabloqueante, si al mismo tiempo que IECA o después de que paciente ya esté estabilizado. Una práctica habitual es que, si el paciente muestra clínica de congestión, se inicia el tratamiento con diuréticos

(\*) Porcentaje de sodio filtrado a nivel renal que es eliminado en la orina:  $100 \times (\text{sodio orina} \times \text{creatinina plasma} / \text{sodio plasma} \times \text{creatinina plasma})$

**Tabla 3.** Resumen de los consejos prácticos en el uso de fármacos inhibidores del eje renina-angiotensina (modificado de 2)

¿Para quién y cuándo?		
<b>Indicaciones</b>		
Potencialmente todos los pacientes con IC-FEr, en grado funcional II-IV y junto a betabloqueantes y fármacos antialdosterona. Los IECA también son beneficiosos en pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo asintomáticos.		
<b>Contraindicaciones</b>		
Historia de angioedema. Estenosis arterial renal bilateral confirmada. Embarazo o posibilidad inmediata. Reacción alérgica o adversas conocidas.		
<b>Precauciones</b>		
Hipertensión con cifras séricas de potasio > 5 mmol/L. Disfunción renal significativa (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ). Hipotensión tanto sintomática como no con PA sistólica < 90 mmHg. Vigilar el uso asociado tanto de suplementos de potasio como de diuréticos ahorradores del mismo, fármacos antialdosterona, inhibidores de la renina, antiinflamatorios no esteroideos, trimetoprim y sustitutos de la sal con alto contenido de potasio.		
<b>¿Cómo emplearlos?</b>		
Comprobar la función renal y electrolitos antes de iniciar el tratamiento. Comenzar con dosis bajas que se duplicarán cada dos semanas en pacientes ambulatorios. En pacientes hospitalizados el aumento puede ser más rápido, intentando en ambos casos alcanzar la dosis máxima que se tolere. Evaluar de nuevo la función renal y electrolitos en sangre entre una a dos semanas de iniciado el tratamiento o después de cada aumento de dosis. Esta evaluación es conveniente repetirla a los cuatro meses de iniciado el tratamiento.		
<b>Solución de problemas aparecidos durante el tratamiento</b>		
<b>Hipotensión asintomática:</b> no suele ser necesario modificar la dosis. <b>Hipotensión sintomática:</b> en ausencia de clínica de congestión se deberá reducir la dosis de diurético y de fármacos vasodilatadores asociados. La tos inducida por IECA no siempre obliga a suspender el tratamiento. <b>Empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Si el empeoramiento de la función renal es discreto, 50% del basal, o el potasio ≤ 5,5 mmol/L habitualmente no es necesario modificar el tratamiento. Si se decide hacerlo reducir la dosis a la mitad y repetir la analítica en una o dos semanas.</li> <li>· Siempre se deberá valorar si el paciente sigue otro tratamiento potencialmente nefrotóxico como antiinflamatorios no esteroideos, otros suplementos de potasio. Si el paciente no presenta clínica de congestión se reducirá la dosis de diurético.</li> <li>· En caso de empeorar el filtrado glomerular por encima del 100% del basal o el potasio &gt; 5,5 mmol/L suspender el fármaco.</li> <li>· Se deberá repetir la analítica en sangre frecuentemente hasta que se estabilicen las cifras de potasio y función renal.</li> </ul>		
Inhibidores del enzima conversor de angiotensina	Dosis inicial vía oral	Dosis objetivo
Captopril	6,25 mg/8 horas	50 mg/8 horas
Enalapril	2,5 mg/12 horas	20 mg/12 horas
Lisinopril	2,5-5 mg/24 horas	20-35 mg/24 horas
Ramipril	2,5 mg/24 horas	10 mg/24 horas
Trandolapril	0, 5 mg/24 horas	4 mg/24 horas
Antagonistas receptores angiotensina II		
Candersartán	4-8 mg/24 horas	32 mg/24 horas
Losartán	50 mg /24 horas	150 mg/24 horas
Valsartán	40 mg/12 horas	160 mg/12 horas

e IECA para esperar a que mejore la sintomatología. Sin embargo el estudio CIBIS III<sup>35</sup> muestra resultados similares tanto si se inicia el tratamiento en primer lugar con enalapril o con bisoprolol en los casos de IC leve o moderada.

Siempre se iniciará a dosis bajas [tabla 4], dosis que se aumentará cada dos o más semanas si la dosis previa es bien tolerada. Los motivos de suspensión del fármaco betabloqueante o de la reducción de la dosis son el empeoramiento de la IC (aumento de peso de 2 kg en una semana) sin otra causa precipitante o la aparición de ritmos lentos en el electrocardiograma.

### Fármacos antialdosterona

Su uso se justifica en conseguir el bloqueo de los receptores que fijan la aldosterona, y con diferente grado de afinidad otros receptores de hormonas esteroideas. La indicación fundamental es asociarlo al tratamiento previo de IECA, betabloqueante y diurético si persiste la sintomatología de IC.

Espironolactona y eplenerona se recomiendan en los pacientes con IC-FEr por haber demostrado reducir el riesgo de hospitalización y la mortalidad<sup>36,37,38</sup>, utilizando cualquiera de los fármacos a dosis bajas. Es la espironolactona el fármaco de elección [tabla 5].

**Tabla 4.** Resumen de los consejos prácticos en el uso de fármacos betabloqueantes (modificado de 2).

¿Para quién y cuándo?
<b>Indicaciones</b>
Todos los pacientes con IC-FEr estable en grado funcional II-III. Pueden utilizarse con precaución en los pacientes que padezcan IC grave.
<b>Contraindicaciones</b>
Bloqueo aurículo ventricular de IIº o IIIº grado si el paciente no es portador de marcapasos. Isquemia crítica de extremidades. Asma bronquial: no es una contraindicación absoluta pero deben utilizarse con precaución. El EPOC no es una contraindicación para su uso. Reacción alérgica o efecto adverso conocidos.
<b>Precauciones</b>
En la IC grave esperar a su estabilización y utilizar dosis muy bajas. Empeoramiento en las últimas cuatro semanas de la clínica de IC o frecuencias cardíacas inferiores a 50 l/m. Interacciones con otros fármacos bradicardizantes: verapamilo y diltiazem se deberán suspender al iniciar tratamiento con betabloqueantes. Digoxina, amiodarona e ivabradina pueden administrarse si la asociación no produce bradicardia o bloqueo aurículo ventricular.
<b>¿Cómo emplearlos?</b>
En pacientes estables comenzar con dosis bajas. Duplicar la dosis cada dos semanas. Intentar alcanzar la dosis máxima como objetivo. Controlar la frecuencia cardíaca y la situación clínica del paciente.
<b>Solución de problemas aparecidos durante el tratamiento</b>
Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca: Si aumenta la congestión, aumentar la dosis de diurético o reducir a la mitad la dosis de betabloqueante. En caso de cansancio limitante o bradicardia < 50 lpm sintomática reducir la dosis a la mitad. Realizar ECG para descartar bloqueo aurículo ventricular. En caso de deterioro grave del grado funcional suspender por completo el fármaco utilizado. Hipotensión asintomática: no es necesario realizar cambios de la dosis utilizada. Hipotensión sintomática: evitar la polimedicación con otros fármacos que tengan efecto vasodilatador. Si el paciente no presenta datos congestivos reducir la dosis de diurético.

Betabloqueante	Dosis inicial vía oral	Dosis objetivo
Bisoprolol	1,25 mg/24 horas	10 mg/24 horas
Carvedilol	3,125 mg/12 horas	25 mg/12 horas
Nebivolol	1,25 mg/24 horas	10 mg/24 horas

Se indicarán cuando la cifra de potasio en sangre sea inferior a 5 mEq/litro y el filtrado glomerular mayor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes con mala función renal se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia, especialmente aquellos de edad avanzada.

### Digoxina

Los derivados digitálicos son usados desde hace más de 240 años<sup>39</sup>, habiendo sido los glucósidos cardíacos un pilar fundamental en el tratamiento de la IC. La digoxina enlentece la conducción aurículo-ventricular, lo que beneficia especialmente al paciente con fibrilación auricular. Su uso se ha cuestionado durante los últimos años, especialmente en los pacientes en ritmo sinusal, al no disponer de ensayos de suficiente potencia para demostrar su beneficio sobre la mortalidad, estudios que por otra parte la industria farmacéutica difícilmente abordará por la escasa rentabilidad económica del fármaco.

Beneficio: sólo ha demostrado mejorar la sintomatología y reducir el número de hospitalizaciones<sup>40</sup>, sin demostrar

## Numerosos fármacos empeoran la insuficiencia cardíaca.

mejorar la supervivencia de los pacientes tratados. El beneficio clínico es mayor en el grupo de pacientes con severa depresión de la función ventricular izquierda muy sintomáticos<sup>41</sup>.

Toxicidad: Su uso está limitado porque su toxicidad puede ser elevada, hasta en un 1% de la población que la toma, y especialmente en aquellos pacientes más vulnerables como son los ancianos en los que llega a un 3% en los mayores de los 85 años. Lo mismo sucede si la función renal está deprimida. La dosis debe ajustarse a estas circunstancias, lo que complica su uso<sup>42</sup> existiendo asociación entre las altas concentraciones del fármaco

**Tabla 5.** Resumen de los consejos prácticos en el uso de fármacos antialdosterona (modificado de 2).

¿Para quién y cuándo?
<b>Indicaciones</b>
Potencialmente todos los pacientes con síntomas persistentes de IC y FE ≤ 35% a pesar de tratamiento a dosis correctas con IECA y betabloqueante.
<b>Contraindicaciones</b>
Reacciones alérgicas o adversas documentadas.
<b>Precauciones</b>
Hiperpotasemia con cifra de potasio sérico > 5 mmol/L o disfunción renal significativa con filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Interacciones farmacológicas que se deben evitar: Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio. Antiinflamatorios no esteroideos y trimetoprim-sulfametoxazol. Sustitutos de la sal con alto contenido de potasio. Inhibidores potentes del CYP3A4.
<b>¿Cómo emplearlos?</b>
Comprobar la función renal y electrolitos antes de indicarlos. Comenzar con dosis bajas, valorando su aumento en periodos de 4 a 8 semanas. Realizar un nuevo control electrolítico y de función renal al cabo de una semana y las 4, 8 y 12 semanas después de aumentar la dosis. Si la cifra de potasio sérico > 5,5 mmol/L o el filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> se debe reducir la dosis a la mitad vigilando la evolución de la analítica en sangre. Se suspenderá el fármaco si el potasio > 6 mmol/L o el filtrado glomerular cae por debajo de 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .
<b>Solución de problemas aparecidos durante el tratamiento</b>
Los problemas más importantes puede ser las alteraciones electrolíticas que se han tratado en el apartado anterior. Los hombres tratados con fármacos antialdosterona pueden presentar ginecomastia.

Antialdosterona	Dosis inicial vía oral	Dosis objetivo
Espironolactona	25 mg/24 horas	50 mg/24 horas
Eplenerona	25 mg/24 horas	50 mg/24 horas

en plasma y mayor mortalidad<sup>43</sup>, hecho que respalda un reciente metanálisis<sup>44</sup>.

La toxicidad por digoxina se debe sospechar<sup>45</sup> si el paciente presenta síntomas digestivos como son pérdida de apetito, náuseas y vómitos, o alteraciones en la visión. Se aconseja evitar la ingesta de alimentos ricos en potasio como puede ser el plátano y sustitutos de la sal con alto contenido en potasio.

Uso: En este momento su uso queda limitado a aquellos pacientes en fibrilación auricular o los que conservando el ritmo sinusal presentan severa depresión de la IC-FER sin control sintomático pese a llevar un tratamiento completo con dosis adecuadas de IECA, betabloqueante, fármacos antialdosterona y diuréticos de asa.

Se aconseja iniciar a dosis bajas de 0,125 mg o menos, dosis que se puede aumentar si la función renal no se ha deteriorado. Se sugiere mantener las cifras de digoxina sérica entre 0,5 y 0,8 ng/ml<sup>46</sup> [tabla 6].

### Ivabradina

La ivabradina reduce la frecuencia cardiaca por la inhibición de la corriente de entrada por los canales If en el nódulo sinusal. A diferencia de los betabloqueantes, no

## El paciente con insuficiencia cardiaca, pluripatológico y polimedicado arrastra incertidumbres sobre su tratamiento más adecuado.

provoca disminución de la contractilidad, reduciendo únicamente la frecuencia sinusal. Al actuar a nivel del nódulo sinusal no es eficaz si el paciente se encuentra en fibrilación auricular.

Un metanálisis<sup>48</sup> con 12.000 pacientes diagnosticados de IC-FER en ritmo sinusal y con una frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm concluye que ivabradina frente a placebo disminuye en un 19% la rehospitalización por IC y en un 21% los ingresos por infarto de miocardio pero no reduce la mortalidad cardiovascular ni la total.

**Tabla 6.** Resumen de los consejos prácticos en el uso de digoxina (modificado de 47).

¿Para quién y cuándo?		
<b>Indicaciones</b>		
Se puede considerar como terapia adicional, en pacientes con IC grave especialmente si se encuentra en fibrilación auricular rápida o pacientes en ritmo sinusal con mal control de los síntomas a pesar de seguir tratamiento a dosis óptima con el resto de fármacos.		
<b>Contraindicaciones</b>		
Ritmos lentos cardiacos en cualquiera de sus formas.		
<b>Precauciones</b>		
Presenta elevada toxicidad potencial con estrecho margen terapéutico y riesgo de sobredosis. Dificultad para ajustar la dosis, especialmente en las personas mayores de 70 años y los que padezcan insuficiencia renal. Si se asocia a amiodarona reducir la dosis de digoxina a la mitad.		
<b>¿Cómo emplearla?</b>		
Valorar los beneficios eventuales frente a los riesgos y utilizar con precaución. Puede existir dificultad para ajustar la dosis y utilizarla con precaución hasta que mejore la sintomatología y se mantenga la función renal. Comenzar con dosis de 0,125 mg cada 48 horas y aumentar la dosis si no se consigue el control de los síntomas vigilando que no aparezcan síntomas de toxicidad.		
<b>Solución de problemas aparecidos durante el tratamiento</b>		
Suspenderla si asociada a betabloqueante provoca bradicardia. Si aparecen signos de toxicidad como nauseas, vómitos, anorexia, alteraciones visuales o arritmias ventriculares complejas se deberá suspender su administración.		
	Dosis inicial vía oral	Dosis objetivo
Digoxina	0,125-0,250 mg/24 horas	0,125-0,250 mg/24 horas

**Tabla 7.** Resumen de los consejos prácticos en el uso de ivabradina (modificado de 2).

¿Para quién y cuándo?		
<b>Indicaciones</b>		
Iniciar en pacientes estables sintomáticos, en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca >70 lpm a pesar de seguir tratamiento a dosis óptimas de betabloqueante.		
<b>Contraindicaciones</b>		
Enfermedades cardiovasculares inestables (síndrome coronario agudo, ictus o HTA grave). Afectación hepática grave. Embarazo o lactancia. Reacción farmacológica conocidas al fármaco. Uso simultáneo de verapamilo o diltiazem.		
<b>Precauciones</b>		
IC grave o empeoramiento de la IC previa. Insuficiencia renal grave. Frecuencia cardíaca < 50 lpm durante el tratamiento. Evitarlo en retinopatía crónica, incluida la retinitis pigmentosa. Se debe vigilar por riesgo de bradicardia el uso concomitante de digital o amiodarona.		
<b>¿Cómo emplearlo?</b>		
Comenzar con dosis de 5 mg/12 horas o de 2,5 mg/12 horas si el paciente es mayor de 75 años. Esta dosis se aumentará en plazos no inferiores a dos semanas, buscando la dosis máxima tolerada.		
<b>Solución de problemas aparecidos durante el tratamiento</b>		
El tratamiento se deberá reducir a la mitad o suspender si la frecuencia cardíaca < 50 lpm o si presenta síntomas atribuibles a bradicardia. Si el paciente cae en fibrilación auricular, se deberá interrumpir el tratamiento. Los fenómenos visuales habitualmente no justifican la suspensión del fármaco, salvo que sean molestos para el paciente. En los pacientes que padecen intolerancia a galactosa (excipiente de ivabradina) y presentan síntomas puede ser necesario suspender el tratamiento.		
	Dosis inicial vía oral	Dosis objetivo
Ivabradina	5 mg/12 horas	7,5 mg/12 horas

Igual que con los betabloqueantes, la base para indicar inhibidores de canales  $I_f$  es que la frecuencia cardíaca elevada es un determinante de isquemia y un factor de muerte cardiovascular. Se puede asociar a betabloqueantes en aquellos pacientes que a pesar de seguir el tratamiento con dosis máxima tolerada de los mismos continúan en grado funcional II-III y frecuencia cardíaca igual o mayor a 75 l/m [tabla 7].

### Sacubitrilo/valsartan

El sistema peptídico natriurético (PN)<sup>49</sup> consta de cinco péptidos estructuralmente similares que se secretan en respuesta al aumento de la tensión de la pared cardíaca.

La potenciación del sistema de PN y otros sistemas vasodilatadores endógenos<sup>50</sup> se pone en marcha en los pacientes con IC. La inhibición de la neprilisina aumenta la

actividad de los PN y otros péptidos vasoactivos que potencialmente ejercen efectos compensatorios favorables a largo plazo aunque, por otra parte, también aumenta la angiotensina II que actúa como mediador importante en el desarrollo y la progresión de la IC. Por lo tanto, el efecto potencialmente beneficioso de la inhibición de la neprilisina sólo se puede aprovechar si al mismo tiempo se inhibe el SRAA.

El ensayo PARADIGM-HF<sup>51</sup> compara en pacientes con IC-Fe la asociación de sacubitrilo (inhibidor de la neprilisina) y valsartan (SAC/VAL) frente a enalapril. Las limitaciones en la validez externa de sus resultados se han analizado en otro número de esta publicación<sup>52</sup>. Los resultados son cuestionados por el alto grado de selección de los pacientes. La indicación se limita actualmente a aquellos que no hayan tolerado enalapril o un ARA II y continúen sintomáticos a pesar de seguir el tratamiento a dosis máximas toleradas de otros fármacos. La recomendación del NICE es que se utilice solamente en aquellos pacientes en grado

funcional II a IV, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o inferior a 35% y que no se controlen sus síntomas a pesar de seguir el tratamiento óptimo con IECA o ARA II y betabloqueante a la dosis máxima tolerada. Se desaconseja considerar a SAC/VAL como fármaco de primera elección en el tratamiento de los pacientes con ICC-Fer. Por motivos de eficacia y seguridad, se deben seleccionar de forma exquisita aquellos pacientes que más se puedan beneficiar del fármaco. Es decir, aquellos que más similitudes guarden con los incluidos en el doble ciego del PARADIGM-HF y que en España son, como grupo, los controlados en las consultas de los servicios de cardiología<sup>53</sup>.

### Otros fármacos utilizados

#### Hidralazina más isosorbide

El fundamento para su uso es conseguir tanto la vasodilatación arterial por parte de hidralazina como venosa por el isosorbide. El objetivo final es que la tensión de pared del ventrículo izquierdo sea menor, modificando la remodelación ventricular y consiguiendo mayor gasto cardiaco.

Se propone la utilización de esta asociación en aquellos pacientes con ICFer e intolerancia a IECA o ARA II. Ha demostrado ser más eficaz en pacientes de raza negra<sup>54</sup>. Se indicará también como sustitutos de los anteriores en los casos de fallo renal o hiperpotasemia<sup>2</sup>.

La dosis inicial oral es de 37,5/20 mg/24 horas con el objetivo de dosis máxima de hasta 75/40 mg/24 horas.

#### Resincronización cardiaca y desfibrilador implantado

Un número importante de pacientes con IC presentan trastorno de la conducción intraventricular que provoca la pérdida en la sincronía entre ambos ventrículos. El retraso en la activación eléctrica interventricular o intraventricular causa anomalías marcadas en la secuencia de activación segmentaria y global empeorando la dinámica ventricular<sup>55</sup>. Este hecho condiciona tanto la evolución clínica como la historia natural de los pacientes<sup>56</sup>.

La capacidad de los nuevos métodos de estimulación cardíaca para sincronizar con marcapasos cuyos electrodos pueden estimular simultáneamente aurícula derecha

y ambos ventrículos permite mejorar la contractilidad ventricular e incrementa el rendimiento cardíaco general, aumenta tanto la capacidad de ejercicio como la supervivencia de los pacientes<sup>57</sup>. Se indica en aquellos con duración de QRS  $\geq 130$  ms, siendo el beneficio más notable cuanto mayor sea la duración del mismo, especialmente si es  $\geq 150$ ms. En España en el año 2017 se implantaron 26 dispositivos por millón de habitantes frente a 53 en la Unión Europea [tabla 8]. Por otra parte y teniendo en cuenta que un porcentaje importante de pacientes mueren de forma súbita por arritmias ventriculares se indica la implantación de un desfibrilador automático (DAI) como prevención secundaria en aquellos pacientes que ya han sufrido un episodio de fibrilación ventricular o arritmias ventriculares graves. Con el fin de disminuir el riesgo de arritmias ventriculares relacionadas con la prolongación del QT y aparición de taquicardias ventriculares en forma de "torsión de punta", cuando se asocie un nuevo fármaco se recomienda consultar la posibilidad de que provoque este efecto secundario<sup>58</sup>.

Metaanálisis de estudios en pacientes afectos de miocardiopatía de etiología no isquémica y realizados con el objeto de valorar la indicación de DAI en prevención primaria han mostrado beneficio en los pacientes portadores de DAI frente a los que siguieron solamente tratamiento farmacológico<sup>59,60</sup>. En la última guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la IC se recomienda implantar DAI como prevención de muerte súbita en los pacientes con fracción de eyección  $\leq 35\%$  que persista a pesar de seguir tratamiento médico óptimo los últimos 3 meses, con esperanza de vida mayor de 1 año en buen estado funcional y que cumpla al menos uno de estos otros dos requisitos: padecer miocardiopatía dilatada o infarto de miocardio, excepto si lo ha sufrido en los últimos 40 días<sup>2</sup>.

Un problema añadido de decisión es saber cuándo proponer la implantación simultánea de dispositivos con mecanismo de desfibrilador automático (DAI) y resincronización<sup>61</sup>, debido a que la incorporación de algunos tratamientos farmacológicos en los últimos años también ha reducido de forma significativa los casos de muerte súbita<sup>62</sup>. Igual que sucede con los dispositivos de resincronización aislados, el número de implantes en España de los sistemas combinados de desfibrilador y resincronización es inferior a la media europea, 49 frente a 124<sup>63</sup> [tabla 8]

Las cifras de implantes de dispositivos aislados o combinados en Europa son crecientes y no es esperable que

**Tabla 8.** Número de dispositivos implantados por millón de habitantes en el año 2017<sup>63</sup>

	España	Europa
Marcapasos con función de resincronización ventricular	26	53
Marcapasos con función de resincronización ventricular asociado a desfibrilador implantado	49	124

se reduzcan en los próximos años. Es necesario llegar a conocer las indicaciones correctas, especialmente en prevención primaria de la muerte súbita de los pacientes afectados de miocardiopatía con FE deprimida.

Un estudio reciente sugiere que cuando la etiología de la disfunción ventricular no es isquémica el efecto sobre la expectativa de vida no es tan grande<sup>64</sup>.

La última guía del AHA sobre el manejo de los pacientes con arritmias recomienda implantar desfibrilador automático también a los pacientes que se encuentran incluidos en lista de espera de trasplante cardíaco<sup>65</sup>.

### Limitaciones de las guías clínicas

Las guías clínicas para el manejo de la IC son una potente herramienta de orientación diagnóstica y terapéutica para el clínico, que además tiende a homogeneizar el tratamiento del problema. Sin embargo es necesario recordar que es fundamental individualizar, huyendo del concepto de "todo para todos".

La guía europea reconoce lagunas en la evidencia. Algunas de ellas son que no profundiza sobre la conveniencia de tratamiento con etiologías específicas y minoritarias como puede ser la miocarditis o la miocardiopatía periparto, la indicación de otros tratamientos añadidos como hierro intravenoso, betabloqueantes o la implantación de dispositivos en los casos de IC con FE conservada. La selección óptima de candidatos a desfibrilador automático, duración y morfología del QRS como factores de predicción en la respuesta a resincronización y el papel de la misma en los pacientes que se encuentran en fibrilación auricular.

La guía nombra someramente aspectos fundamentales en la práctica clínica diaria como es el manejo en los pacientes diabéticos, jóvenes o con otras comorbilidades que les obligan a tomar otros tipos de fármacos. Teniendo en cuenta que la población que padece IC es de edad avanzada la mayor parte de ellos se salen de las recomendaciones propuestas.

Es deseable evitar conflictos de interés en los autores de las mismas. La ausencia de conflictos traduce una mayor independencia, transparencia y menos interferencia en las recomendaciones propuestas.

### Manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida

En los pacientes con FE de ventrículo izquierdo deprimida ( $\leq 40\%$ ) asintomáticos se aconseja el uso de un fármaco inhibidor del ECA, por haber demostrado que aumenta la supervivencia<sup>66</sup> y en algunos casos se puede asociar el uso de betabloqueante.

Si el paciente ya está sintomático se debe comenzar con un IECA, que hará su efecto hemodinámico rápidamente, asociado a diurético de asa a la dosis necesaria para el control de los síntomas. El comienzo de dosis bajas de betabloqueante cardiosselectivo se puede retrasar hasta que el paciente se haya estabilizado (gráfico 2).

La dosis de diurético se reducirá progresivamente hasta alcanzar la dosis mínima necesaria. Por el contrario, las de IECA y betabloqueante se aumentarán hasta alcanzar la dosis máxima tolerada. Se recomienda añadir fármacos antialdosterona en caso de mala respuesta clínica, reservando para el siguiente nivel de tratamiento digoxina, ivabradina.

La indicación de resincronización se hará en los casos de severo trastorno de conducción intraventricular<sup>2</sup>. El beneficio de tratamiento farmacológico en mejoría de la expectativa de vida queda reflejado en la tabla 8.

### Manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

La HTA sigue siendo el factor de riesgo más prevalente en los pacientes a los que se diagnostica IC con FE conservada, estando presente entre el 75 y 85% de los mismos. Cada vez más, el tratamiento de la IC comienza por su prevención con el objeto tanto para evitar su aparición como de retrasar el desarrollo de los síntomas.

El inicio de la IC aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad de tres a cuatro veces en comparación con los pacientes sin ella. Una parte importante de la prevención viene determinada para evitar el desarrollo de enfermedad isquémica cardíaca<sup>67</sup> y por el mejor control posible de la HTA.

En el estudio SPRINT se cuestiona si es más oportuno establecer como objetivo de tratamiento que la cifra de PA sistólica se encuentre por debajo de 120 mm y concluye que los pacientes en que se obtenía este resultado el número de eventos fue menor que en los que no se había conseguido<sup>68</sup>, sin embargo este dato es inverso al descrito en el estudio OPTIMIZE-HP, que en una muestra de 25.354 pacientes dados de alta por IC-FEc aquellos cuya PA sistólica al alta era inferior a 120 presentaban mayor mortalidad al año y mayor tasa de reingresos por IC<sup>69</sup>.

La última propuesta de la Sociedad Americana de Cardiología sobre el manejo de la HTA propone que la tensión arterial "normal" se encuentre por debajo de PA sistólica 120 mmHg y la diastólica por debajo de 80 mmHg, considerando ya elevada entre 120 y 129 de sistólica y menos de 80 de diastólica<sup>70,71</sup>, aunque esta nueva clasificación no suponga necesariamente iniciar tratamiento farmacológico. La nueva clasificación es objeto de polémica en este momento y contrasta con otras evidencias que cuestionan el beneficio de disminuir la cifra de PA por debajo de 130/80.

Tabla 9. Beneficio del tratamiento.

Tratamiento aconsejado en las guías	Reducción de riesgo relativo (%) en los ensayos clínicos principales	NNT para beneficio de mortalidad a los 12 meses	Reducción de riesgo relativo en metanálisis (%)	Proporción de pacientes candidatos que siguen el tratamiento (%)
IECA o ARA II	17	77	20	79,6
Betabloqueantes	34	28	31	85,6
Antagonistas aldosterona	30	18	25	36,1
Hidralazina con nitratos	43	21	-	7,3

IECA: inhibidores enzima conversor angiotensina. ARA II: antagonistas receptores antagonistas de angiotensina II. NNT: número de pacientes necesario a tratar.

En la actualidad no hay pruebas suficientes para justificar objetivos de presión arterial más bajos ( $\leq 135/85$  mmHg) en personas con hipertensión y enfermedad cardiovascular establecida<sup>72</sup> aunque este tema necesite nuevas investigaciones.

En cualquier caso el tratamiento médico con los fármacos descritos para el tratamiento de la IC-FEr no ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes en que su FE está conservada aunque el tratamiento médico aunque sea eficaz para el control de los síntomas.

A pesar de no haber demostrado que tratar la HTA supone beneficio en lo referente a la disminución de la mortalidad diferente al que se observa en la población general es importante hacerlo, aconsejándose además el control de la isquemia miocárdica, de las arritmias cardiacas como puede ser la fibrilación auricular y de todos los factores precipitantes de IC.

### Comorbilidad y polifarmacia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica

Cada vez son más frecuentes los pacientes que padecen IC asociada a otras patologías para las que siguen tratamientos crónicos. Se define como paciente polimedicaado a aquel que de forma crónica sigue tratamiento con  $\geq 5$  fármacos<sup>73</sup>. Es habitual que nos encontremos con pacientes que padecen además enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad renal con compromiso del filtrado glomerular u otras. Esta realidad complica la elección de los fármacos a emplear y obliga a una mayor monitorización con ajuste de las dosis utilizadas.

Tan importante como indicar fármacos es conocer lo que se debe evitar a la hora de indicar otros tratamientos farmacológicos que puedan provocar o empeorar la clínica de IC<sup>74</sup> [tabla 9] alguno de estos consejos son:

No se recomienda asociar glitazonas en los pacientes con diabetes tipo II por aumentar el riesgo de empeoramiento y hospitalización por IC<sup>75</sup>.

No se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos ya que también pueden empeorar la evolución de la IC<sup>76</sup>.

Se recomienda evitar calcioantagonistas del tipo de verapamil o diltiazem por la misma razón<sup>77</sup>.

Utilizar con precaución doxazosina ya que puede precipitar o desestabilizar un cuadro de IC por estimulación de receptores B1 con aumento de renina y aldosterona<sup>78</sup>.

Es importante no olvidar los efectos secundarios e interacciones que pueden tener algunos tratamientos de fitoterapia en el manejo del paciente con IC.

### Conclusiones

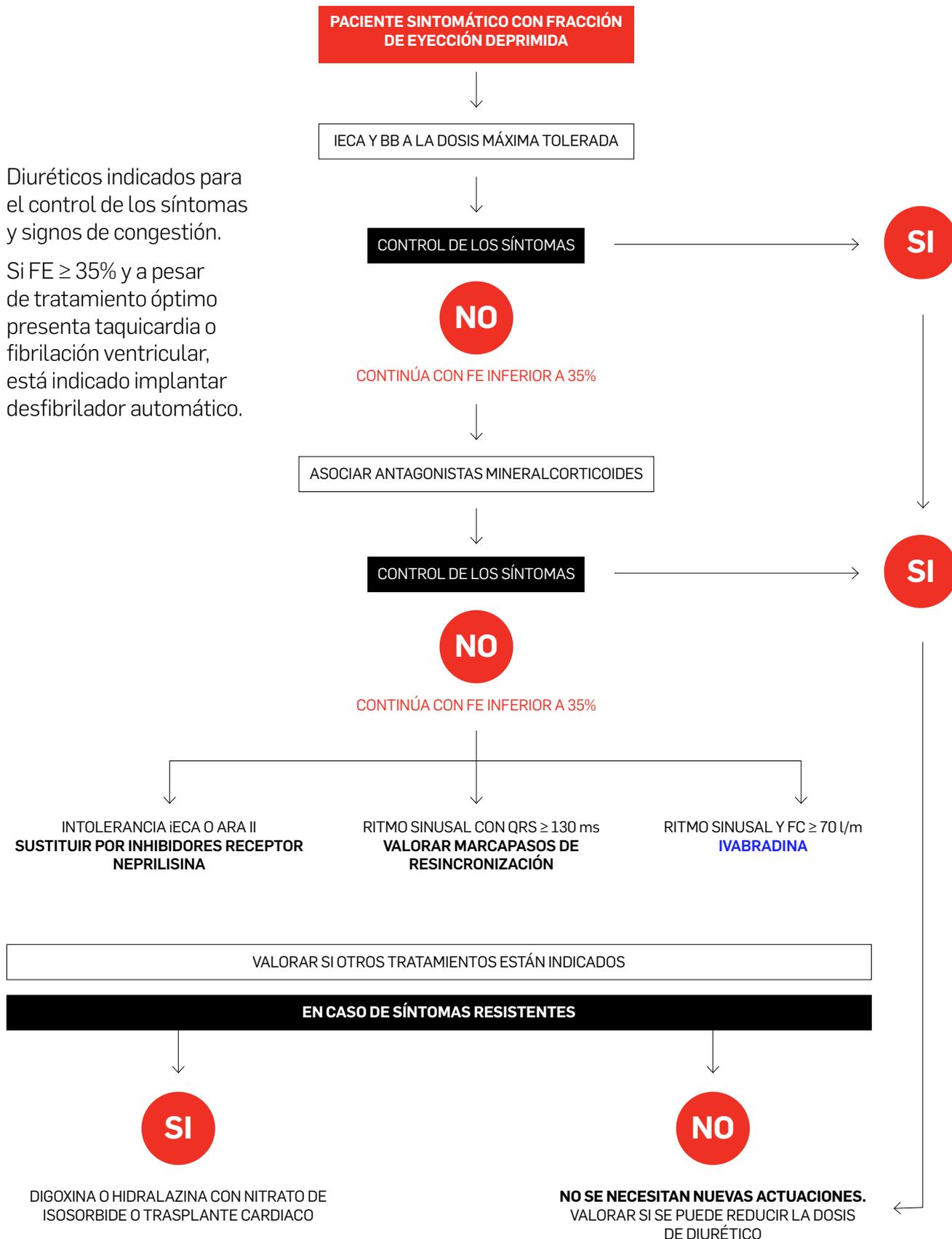
**El tratamiento de la insuficiencia cardiaca debe contemplar aspectos de cambio en el estilo de vida con el fin de reducir la sintomatología y la progresión de la enfermedad.**

**Los fármacos que han demostrado mejorar la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección ventricular izquierda reducida son IECA, betabloqueantes y antialdosterona.**

**El tratamiento farmacológico mejora la sintomatología en los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda conservada pero no mejora su supervivencia.**

**Otros fármacos pueden estar indicados en situaciones concretas.**

**Gráfico 1.** Algoritmo en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (Basado en2).



Diuréticos indicados para el control de los síntomas y signos de congestión.

Si FE ≥ 35% y a pesar de tratamiento óptimo presenta taquicardia o fibrilación ventricular, está indicado implantar desfibrilador automático.

**Tabla 10.** Fármacos de uso frecuente en los pacientes polimedcados que pueden causar daño miocárdico o empeorar la clínica de insuficiencia cardiaca (Basado en74).

FÁRMACO	RELACIÓN CON IC		IMPORTANCIA DEL EFECTO *	NIVEL DE EVIDENCIA	POSIBLE MECANISMO	COMIENZO DEL DETERIORO **	COMENTARIO
	TOXICIDAD MIOCÁRDICA	AUMENTA LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA					
<b>ANALGÉSICOS</b>							
AINE		x	Importante	B	Retención de agua y sodio, aumento de resistencias vasculares y menor respuesta a diuréticos	Inmediato	
<b>ANTIABIÉTICOS</b>							
Proglitazona		x	Importante	A	Posible bloqueo de los canales del calcio	Intermedio	No utilizar en pacientes con IC sintomática
<b>INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (IDPP-4)</b>							
Sitagliptina / Saxagliptina		x	Importante	B	Desconocido	Inmediato o tardío	Puede ser efecto de clase
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>							
<b>ANTIARRÍTMICOS CLASE I</b>							
Disopiramida / Flecainida		x	Importante	B	Inotropo negativo. Efecto proarrítmico	Inmediato o intermedio	
<b>ANTIARRÍTMICOS CLASE III</b>							
Sotalol		x	Importante	B	Efecto proarrítmico. $\beta$ bloqueo	Inmediato o intermedio	
<b>OTROS ANTIARRÍTMICOS</b>							
Dronedrona		x	Importante	B	Efecto inotropo negativo	Inmediato o intermedio	
<b>ANTIHIPERTENSIVOS</b>							
<b><math>\alpha</math>1 BLOQUEADORES</b>							
Doxazosina		x	Importante	B	Estimulación receptores $\beta$ con aumento de renina y aldosterona	Intermedio o tardío	También indicado en hiperplasia prostática
<b>BLOQUEANTES CANALES CALCIO</b>							
Verapamil / Diltiazem		x	Importante	B	Inotropo negativo	Inmediato o intermedio	
<b>ANTICANCEROSOS</b>							
Antraciclinas, ciclofosfamida, bevacizumab, lapatinib entre otros	X	x	Importante o moderado	A/B	Variado	Muchos de ellos inmediato	
<b>MEDICACIÓN HEMATOLÓGICA</b>							
Anagrelida	X		Importante	A		Inmediato o tardío	
Cilostazol		X	Importante	A		Desconocido	Contraindicado en pacientes en IC
<b>MEDICACIONES EN NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA</b>							
Estimulantes	x		Dosis dependiente	B	Agonistas actividad $\alpha$ y $\beta$ periférica	Desconocido	
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>							
Citalopram / Escitalopram		x	Importante	A	Prolongación QT	Intermedio	No recomendado en pacientes con IC No superar los 40mg/día
<b>ANTIPARKINSONIANOS</b>							
Bromocriptina	x		Importante	B	Aumento de actividad de serotonina que produce daño valvular	Intermedio o tardío	
Pramipexol	x		Importante	A	Desconocido		
<b>MEDICACIÓN PULMONAR</b>							
Salbutamol	x	x	Importante o moderado	B	Disminuye la respuesta de receptores $\beta$	Inmediato o tardío	Aumenta el riesgo en uso crónico
<b>Intensidad del efecto *</b>			<b>Comienzo del efecto **</b>				
Importante: El efecto provoca la necesidad de hospitalización o acudir al servicio de urgencias			Inmediato: Provoca un cambio o sintomatología transitoria				
Moderado: Modifica el grado funcional y el efecto provoca acudir a la consulta			Intermedio: Se observa su efecto entre una semana a un mes de su inicio				
Reducido: Modifica el grado funcional y el efecto provoca acudir a la consulta			Tardío: Es necesario más de un año para demostrar su efecto				



## Bibliografía

1. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):123-127.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JCJ, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
4. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez N, Alonso Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1041-1049.
5. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649-656.
6. Montes J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca: aproximación al paciente real en Galicia. *Galicia Clin* 2012;73 (supl.2): S5-S11
7. Brugos A, Aldaz P, Arizaleta MT., Bartolomé FJ, Berjón J, Fernández AM, et al. Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y control de la insuficiencia cardiaca en atención primaria en Navarra. Informe. Pamplona: Fundación Miguel Servet; oct 2015. Proyectos de Investigación Comisionada en Atención Primaria. Resolución del 15/05/2014.
8. Tendencias de las principales causas de muerte en Navarra. *Boletín de Salud Pública de Navarra*. Julio 2015.
9. Memoria del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra 2014:170.
10. Insuficiencia cardiaca diastólica. The right clinical information, right where it's needed *BMJ Best Practice*.
11. Reddy YN V, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(5):473-482. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.043.
12. Salamanca-Bautista P, Conde-Martel A, Aramburu-Bodas O, et al. Precipitating factors of heart failure admission: Differences related to age and left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;219:150-155. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.040. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.040>
13. Steinberg BA, Mulpuru SK, Fang JC, Gersh BJ. Sudden death mechanisms in nonischemic cardiomyopathies: Insights gleaned from clinical implantable cardioverter-defibrillator trials. *Hear Rhythm*. 2017;14(12):1839-1848. doi:10.1016/j.hrthm.2017.09.025.
14. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ V, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-1413. doi:10.1093/eurheartj/ehs337.
15. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-982. doi:10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79.
16. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(4):CD003331. doi:10.1002/14651858.CD003331.pub4.
17. Gielen S, Laughlin MH, O'Conner C, Duncker DJ. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):347-355. doi:10.1016/j.pcad.2014.10.001.
18. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):264-270. doi:10.1002/ejhf.14.
19. LeBras MH, Barry AR. Influenza Vaccination for Secondary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70(1):27-34.
20. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018;36(2):202-206. doi:10.1016/j.vaccine.2017.11.078.
21. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964-1975. doi:10.1056/NEJMra1703100.
22. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail*. 2014;20(8):611-622. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.007.
23. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 5):419-431. doi:10.1258/acb.2011.011281.
24. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(2):CD003838. doi:10.1002/14651858.CD003838.pub3. Disponible en: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003838
25. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13. doi:10.1177/1074248413497257.
26. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Formiga F. Tratamiento diurético en la IC. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(4):163-170.
27. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2002;144(1):31-38.
28. Valente MAE, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014;35(19):1284-1293. doi:10.1093/eurheartj/ehu065.
29. Doering A, Jenkins CA, Storrow AB, et al. Markers of diuretic resistance in emergency department patients with acute heart failure. *Int J Emerg Med*. 2017;10(1):17. doi:10.1186/s12245-017-0143-x.
30. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-1435. doi:10.1056/NEJM198706043162301.

31. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. doi:10.1056/NEJM199108013250501.
32. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD003040. doi: 10.1002/14651858.CD003040.pub2. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
33. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f55.
34. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of  $\beta$  blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016; 353:i1855. doi: 10.1136/bmj.i1855.
35. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-2435. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
36. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spiro-lactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001.
37. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11.
38. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, Du JL, She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75: 1202-12.
39. Withering W: An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses. M. Swinney, Birmingham (1785) (The Classics of Medicine Library, Special Edition, 1979)
40. Hood WBJ, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ V. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(4):CD002901. doi:10.1002/14651858.CD002901.pub3.
41. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-533. doi:10.1056/NEJM199702203360801.
42. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
43. Adams KFJ, Butler J, Patterson JH, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):1072-1081. doi:10.1002/ejhf.584.
44. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1831-1838. doi:10.1093/eurheartj/ehv143.
45. Cummings, V ED, Swoboda HD. Toxicity, Digoxin. [Updated 2017 Dec 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.
46. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871-878.
47. Insuficiencia cardíaca crónica en atención primaria. *Boletín terapéutico andaluz*. 2016;31:4
48. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2263-2270. doi:10.1093/eurheartj/eh1101.
49. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28(1):89-94.
50. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la IC crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
51. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
52. Simó J. Sacubitrilo/Valsartán en insuficiencia cardíaca: evaluación crítica del ensayo Paradigm-HF. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. 2017; 25 (3).
53. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction Publicado 27 April 2016.
54. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. J Card Fail*. 1999;5(3):178-187.
55. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1992;68(4):403-407.
56. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996;53(2):163-170.
57. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-1549. doi:10.1056/NEJMoa050496.
58. Fármacos que prolongan el intervalo QT. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2017;32(2).
59. Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillator in patients with non-ischaemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7(6):e016352. doi:10.1136/bmjopen-2017-016352.
60. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(2):103-111. doi:10.7326/M17-0120.
61. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-2150. doi:10.1056/NEJMoa032423.
62. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(1):41-51. doi:10.1056/NEJMoa1609758.
63. MedTech Europe. Statistics for Cardiac Rhythm Management products, 2013-2017 [citado 3 sep 2018].

64. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-1230. doi:10.1056/NEJMoa1608029.
65. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2017 Oct 26. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.036.
66. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003;361(9372):1843-1848. doi:10.1016/S0140-6736(03)13501-5.
67. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
68. Upadhyaya B, Rocco M, Lewis CE, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Treatment on Heart Failure Events in the Systolic Blood Pressure Reduction Intervention Trial. *Circ Heart Fail*. 2017;10(4). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003613.
69. Tsimploulis A, Lam PH, Arundel C, et al. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):288-297. doi:10.1001/jamacardio.2017.5365.
70. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens*. 2018;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
71. Taler SJ. Initial Treatment of Hypertension. *N Engl J Med*. 2018;378(7):636-644. doi:10.1056/NEJMcp1613481.
72. Saiz LC, Gorricho J, Garjon J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2018;7:CD010315. doi:10.1002/14651858.CD010315.pub3.
73. Rich MW. Pharmacotherapy of heart failure in the elderly: adverse events. *Heart Fail Rev*. 2012;17(4-5):589-595. doi:10.1007/s10741-011-9263-1.
74. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(6):e32-69. doi:10.1161/CIR.0000000000000426.
75. Hernandez A V, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115-128. doi:10.2165/11587580-000000000-00000. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.2165/11587580-000000000-00000>
76. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(11):1102-1107. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.013.
77. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83(1):52-60.
78. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283(15):1967-1975.



**Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea**

---

**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea  
Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona  
T 848429047  
F 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**Web**

[www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es)

**COMITÉ EDITORIAL**

**PRESIDENTE**

Antonio López Andrés

**VOCALES**

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Juan Erviti López

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

**EDITOR**

Javier Garjón Parra