



## ORIGINAL

# Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección ventricular en atención primaria



Maria Giner-Soriano<sup>a,b</sup>, Dioselina Díaz Baena<sup>b,c</sup>, Dan Ouchi<sup>a,b</sup>,  
Ainhoa Gomez-Lumbreras<sup>d,\*</sup> y Rosa Morros<sup>a,b,e</sup>

<sup>a</sup> Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, España

<sup>b</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

<sup>c</sup> UCEVA Unidad Central del Valle del Cauca, Tuluá, Valle del Cauca, Colombia

<sup>d</sup> College of Pharmacy, Department of Pharmacotherapy, University of Utah, Salt Lake City, Utah, EE. UU.

<sup>e</sup> Institut Català de la Salut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

Recibido el 12 de enero de 2022; aceptado el 30 de marzo de 2022

## PALABRAS CLAVE

Insuficiencia  
cardíaca;  
Función ventricular;  
Izquierda;  
Tratamiento  
farmacológico;  
Registros electrónicos  
de salud;  
Atención primaria de  
salud

## Resumen

**Objetivo:** Aunque se dispone de mejores diagnósticos y tratamientos, la insuficiencia cardíaca (IC) es una causa importante de muerte en España. El objetivo de este estudio es describir el tratamiento y las características de la población con IC crónica, clasificada según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

**Diseño:** Estudio observacional de cohortes de base poblacional en atención primaria (AP).

**Emplazamiento:** Cataluña, 2014-2018.

**Participantes:** Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico incidente de IC clasificada según la FEVI.

**Intervención:** Análisis de los datos de salud registrados en la base de datos Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en AP (SIDIAP).

**Variables principales:** Demográficas, FEVI, comorbilidades y uso de fármacos para la IC.

**Resultados:** Se incluyeron 10.130 pacientes; el 18,9% con FEVI < 40 (ICFEr), el 15,9% con FEVI 40-49 (ICFEi) y el 65,2% con FEVI ≥ 50 (ICFEp), este último grupo con mayor proporción de mujeres (57,5%) y una mayor edad media (80,2 años). La población con ICFEi era similar a la de ICFEr en edad, género, comorbilidades o tratamiento. Las comorbilidades más frecuentes eran la hipertensión (78.3%), la dislipemia (54%) y la fibrilación auricular (41,5%). Los tratamientos más frecuentes fueron los β-bloqueantes, con diferencias según la FEVI (FEVIr 1.515 [79,2%], FEVIi 1.142 [70,8%] y FEVIp 3.371 [51,0%]), seguido de los diuréticos de asa (65,7%).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Ainhoa.Gomez-Lumbreras@pharm.utah.edu](mailto:Ainhoa.Gomez-Lumbreras@pharm.utah.edu) (A. Gomez-Lumbreras).

**Conclusiones:** El tratamiento farmacológico de la IC varía en función de la FEVI. El tratamiento y las características poblacionales de los pacientes con ICFei son similares a aquellos con ICFeR. © 2022 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Heart failure;  
Ventricular function;  
Left;  
Drug therapy;  
Electronic health records;  
Primary health care

## Pharmacological treatment of the heart failure according to the ventricular ejection fraction in primary care

**Abstract** Despite better diagnoses and treatments, heart failure (HF) is an important cause of death in Spain. The objective of this study is to describe the characteristics and treatment of a population with chronic HF classified according to the left ventricular ejection fraction (LVEF). Population-based observational cohort study in Primary Health Care. Catalonia, Spain, during 2014–2018. Adults with HF classified by the LVEF. Analysis of electronic health data registered in SIDIAP (Information System for Research in Primary Care). Demographics, LVEF, comorbidities, and use of drugs for HF. 10,130 patients were included; 18.9% with LVEF<40 (HFrEF), 15.9% with LVEF 40–49 (HFmEF) and 65.2% with LVEF≥50 (HFpEF), this last group with a higher proportion of women (57.5%) and higher mean age (80.2 years-old). People with HFmEF were similar to those with HFrEF in age, gender, comorbidities and treatment. The most frequent comorbidities were hypertension (78.3%), dyslipidaemia (54%) and atrial fibrillation (41.5%). The most frequent pharmacological treatments were  $\beta$  blockers with differences according to the LVEF [HFrEF 1515 (79.2%), HFmEF 1142 (70.8%) and HFpEF 3371 (51%)], followed by loop diuretics (65.7%). HF is a prevalent disease. Having information on LVEF could guide its pharmacological management. The HF population has persistent cardiovascular risk factors and habits. Treatment and population characteristics of patients with HFmEF are similar to those with HFrEF.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) ocupa el sexto lugar dentro de las 15 causas de muerte más frecuente en España, y en Cataluña ocupa el cuarto lugar en consumo de recursos, siendo farmacia y atención primaria (AP) las partidas más importantes de gasto tras la atención hospitalaria<sup>1–3</sup>. En EE. UU. la prevalencia ha ido en aumento, y en un estudio en Reino Unido se ha descrito una disminución en la edad de aparición de la IC<sup>4,5</sup>. Aunque se dispone de mejores diagnósticos y medicamentos para su tratamiento, el pronóstico no es bueno, y la morbimortalidad ha aumentado por mayor exposición a factores de riesgo relacionados con su desarrollo (hipertensión arterial [HTA], diabetes mellitus tipo 2 [DM2], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), persistencia de hábitos tóxicos, obesidad y envejecimiento poblacional<sup>6</sup>.

La clasificación funcional New York Heart Association (NYHA) de la IC orienta sobre la gravedad de los síntomas y la tolerancia al ejercicio<sup>7,8</sup>. La IC puede ser clasificada en base a la función sistólica del ventrículo izquierdo, es decir, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), en rangos de FEVI normal o preservada ( $\geq 50\%$ , ICFeP), FEVI reducida ( $< 40\%$ , ICFeR) y FEVI intermedia (40–49%, ICFeI)<sup>7,9</sup>.

Los grupos farmacológicos con evidencia en ensayos clínicos sobre el pronóstico, disminución en mortalidad e ingresos hospitalarios en IC son: los  $\beta$ -bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y

los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM)<sup>7,9,10</sup>. Los diuréticos tiazídicos y de asa mejoran los síntomas de congestión<sup>7</sup>. En España el sacubitrilo/valsartán (SAC/VAL) está indicado en ICFeR sintomática, péptido natriurético de tipo B (BNP) o fracción N-terminal del pro péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) elevados, tasa de filtrado glomerular estimada  $\geq 30$  ml/min<sup>7</sup> y FEVI  $\leq 35\%$ <sup>11</sup>. La ivabradina está indicada en pacientes con ICFeR con FEV  $\leq 35\%$ , disfunción sistólica, ritmo sinusal, frecuencia cardíaca (FC)  $\geq 75$ /min y en angina crónica estable sintomática, con una FC  $> 60$ /min asociada al tratamiento estándar con  $\beta$ -bloqueantes, cuando el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes no es tolerado o está contraindicado<sup>12</sup>. Recientemente se ha autorizado el uso de dapagliflozina en el tratamiento de la ICFeR y se están evaluando otros inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el tratamiento de la IC. Dapagliflozina ha demostrado reducción en la incidencia de la variable combinada de muerte cardiovascular y empeoramiento de la IC<sup>13–15</sup>.

Las guías de práctica clínica incluyen múltiples recomendaciones para el manejo de la ICFeR<sup>7,9,10</sup>. Para aquellos pacientes con ICFeP las guías se centran en el control de las comorbilidades como la HTA, fibrilación auricular (FA), cardiopatía isquémica (CI) y DM2<sup>10</sup>. En la Guía Europea de Insuficiencia Cardíaca (ESC 2016) se definió el rango intermedio ICFeI, para estimular investigaciones en sus características fisiopatológicas y tratamiento<sup>16</sup>.

Debido a que el manejo de la IC es diferente según la FEVI, es necesario caracterizar a los pacientes según este

parámetro para poder tomar la decisión sobre qué tipo de tratamiento se les prescribirá. El objetivo del presente estudio era analizar si se determina la FEVI de manera rutinaria en los pacientes con IC que son atendidos en AP, y describir y analizar las diferencias entre las características clínicas y los diferentes tratamientos utilizados en la población con IC clasificada según la FEVI (ICFEr, ICFei e ICFeP).

## Métodos

### Diseño

Estudio observacional transversal de base poblacional.

### Fuente de datos

La información se obtuvo de la base de datos SIDIAP que contiene información seudonimizada procedente de la historia clínica informatizada (ECAP) de AP del Instituto Catalán de la Salud (ICS). El ICS gestiona 279 equipos de AP, con una población de referencia de 5,8 millones de ciudadanos, aproximadamente el 80% de la población catalana. SIDIAP es altamente representativa de toda Cataluña en términos de distribución geográfica, edad, género y práctica clínica habitual<sup>17</sup>.

Los datos obtenidos corresponden a variables sociodemográficas, medidas antropométricas, índice socioeconómico MEDEA (índice de privación basado en indicadores socioeconómicos que permite detectar áreas con desigualdades socioeconómicas y permite estudiar asociaciones entre indicadores socioeconómicos y desigualdad. Está categorizado en 5 quintiles para población urbana y una categoría de población rural)<sup>18</sup>, hábitos tóxicos, variables analíticas, características de la IC (se seleccionaron los últimos datos registrados de NYHA y FEVI durante el período de estudio), diagnósticos clínicos (registrados mediante códigos CIE-10: Décima Edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades)<sup>19</sup>, tratamiento farmacológico de la IC prescrito y comedicaciones activas tras del diagnóstico de la IC (registrados mediante códigos ATC<sup>20</sup>: acrónimo de Anatomical Therapeutic Chemical classification system (tabla S1, datos suplementarios).

### Población

Pacientes  $\geq 18$  años con nuevo diagnóstico de IC durante el período 2014-2018, con al menos 2 meses de seguimiento en SIDIAP y al menos una determinación de FEVI.

### Exposición a los grupos farmacológicos para el tratamiento de la IC

La exposición a fármacos se estudió con datos de prescripción activa en ECAP tras diagnóstico de IC para los siguientes tratamientos: IECA/ARA II,  $\beta$ -bloqueantes, diuréticos ARM, diuréticos de asa, otros diuréticos, ivabradina y SAC/VAL.

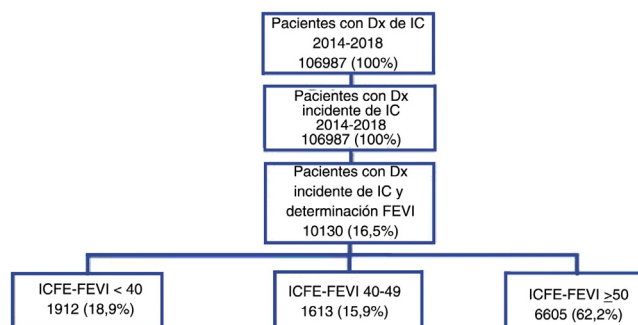


Figura 1 Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

### Análisis estadístico

Las principales variables de interés se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas y media  $\pm$  desviación estándar (DE) para las variables continuas.

Posteriormente, se efectuó un análisis multivariado centrado en estimar aquellos factores más relevantes para clasificar a los pacientes en las diferentes categorías de FEVI. El análisis consistió en 2 fases, primero se seleccionaron las variables que mejor clasifican los pacientes entre los niveles de FEVI mediante el algoritmo de *machine learning gradient boosting machine* (GBM)<sup>21</sup>, y posteriormente se ajustó un modelo de regresión multinomial con las variables más importantes del GBM, un total de 13, para estimar los *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC, método de Wald) del 95% con respecto al FEVI de referencia (FEVlr < 40).

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R 4.1.

### Resultados

Durante el período de estudio 106.987 personas tenían diagnóstico registrado de IC, de los cuales el 57,4% ( $n=61.406$ ) eran incidentes y 10.130 (16,5%) tenían al menos un registro de FEVI y constituyeron la población de estudio (fig. 1). En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes, que tenían una edad media de 78,4 años (DE: 10,9) y el 51,6% eran varones.

En los grupos con FEVlr y FEVli hubo un mayor porcentaje de varones que de mujeres (el 70,7 y 66,1%, respectivamente) y el grupo con FEVlp eran mayores (80,2 años), siendo la población con ICFEr la más joven (74 años). La población con ICFeP tenía un mayor porcentaje de obesos (48,6%) y la de ICFEr presentaba mayor frecuencia de hábito tabáquico (53,2%). La HTA fue la comorbilidad más descrita en toda la población con IC (78,3%) y con mayor frecuencia en los pacientes con ICFeP (83,1%). La CI era más frecuente en pacientes con ICFEr (40,3%) e ICFei (43,2%) frente a los pacientes con ICFeP (21,3%). La población con ICFEr se caracterizó por tener menor dislipemia (50,5%), menor fibrilación auricular (33,9%) y mejor función renal (filtrado glomerular: 65 ml/min).

El 3,8% ( $n=10.130$ ) de la población de estudio no tenía prescrito ningún tratamiento farmacológico para la IC, el 16,4% estaban tratados con un solo fármaco, el 34,6% con

**Tabla 1** Características sociodemográficas y clínicas de la población con diagnóstico incidente de insuficiencia cardíaca y registro FEVI

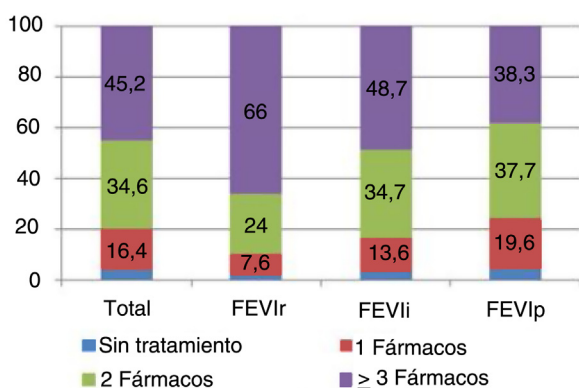
n (%)	Pacientes con insuficiencia cardíaca			
	Total n = 10.130	Clasificación según FEVI		
		FEVlr < 40, n = 1.912 (18,9%)	FEVli 40-49, n = 1.613 (15,9%)	FEVlp ≥ 50, n = 6.605 (65,2%)
<i>Varones</i>	5.225 (51,6)	1.352 (70,7)	1.066 (66,1)*	2.807 (42,5)*
<i>Edad, media ± DE</i>	78,4 ± 10,9	73,8 ± 2,8	76,6 ± 11,8*	80,2 ± 9,5*
<b>MEDEA</b>				
Rural	1.776 (17,5)	343 (17,9)	269 (16,7)	1.164 (17,6)
Urbano	8.351 (82,4)	1.568 (82,0)	1.344 (83,3)	5.439 (82,3)
U4-U5	2.983 (29,5)	525 (27,5)	474 (29,4)	1.984 (30,1)*
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>), media ± DE</i>	30,0 ± 5,5	28,6 ± 5,1	29,5 ± 5,5*	30,5 ± 5,6*
<i>IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></i>				
Missing 5,6%	4.264 (44,6)	580 (33,7)	604 (40,0)*	3080 (48,6)*
<i>Hábito tabáquico</i>				
Missing 1,7%	3.961 (39,8)	986 (53,2)	805 (51,0)	2.170 (33,3)*
<i>Consumo de alcohol de alto riesgo</i>				
Missing 4,9%	178 (1,8)	48 (2,7)	33 (2,2)	97 (1,5)*
<i>NYHA clase I-II</i>	2.822 (28,0)	521 (27,2)	470 (29,1)	1.831 (27,7)
<i>NYHA clase III-IV</i>	905 (9,0)	221 (11,6)	154 (9,5)	530 (8,0)
<i>NYHA missing 63%</i>				
<b>Comorbilidades</b>				
<i>Accidente isquémico transitorio</i>	174 (1,7)	24 (1,3)	21 (1,3)	129 (2,0)*
<i>Anemia ferropénica</i>	1.140 (11,3)	155 (8,1)	160 (9,9)	825 (12,5)
<i>Arteriopatía periférica</i>	1.068 (10,5)	232 (12,1)	184 (11,4)	652 (9,9)*
<i>Accidente cerebrovascular</i>	960 (9,5)	164 (8,6)	160 (9,9)	636 (9,6)
<i>Cardiopatía isquémica</i>	2.874 (28,4)	771 (40,3)	697 (43,2)	1.406 (21,3)*
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	3.744 (37,0)	709 (37,1)	617 (38,3)	2.418 (36,6)
<i>Dislipemia</i>	5.470 (54,0)	965 (50,5)	844 (52,3)	3.661 (55,4)*
<i>Fibrilación auricular</i>	4.200 (41,5)	649 (33,9)	650 (40,3)*	2.901 (43,9)*
<i>Hipertensión arterial</i>	7.930 (78,3)	1.261 (66,0)	1.182 (73,3)*	5.487 (83,1)*
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>	1.673 (16,5)	309 (16,2)	274 (17,0)	1.090 (16,5)

Tabla 1 (continuación)

n (%)	Pacientes con insuficiencia cardíaca			
	Total n = 10.130	Clasificación según FEVI		
		FEVlr < 40, n = 1.912 (18,9%)	FEVli 40-49, n = 1.613 (15,9%)	FEVlp ≥ 50, n = 6.605 (65,2%)
<b>FG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), media ± DE</b>				
45-60	62,6 ± 20,0	64,9 ± 20,0	63,6 ± 20,3*	61,7 ± 19,9*
30-45	2.021 (22,9)	346 (21,5)	315 (22,7)	1.360 (23,4)*
< 30	1.283 (14,6)	216 (13,4)	190 (13,7)	877 (15,1)*
Missing 13%	576 (6,5)	79 (4,9)	88 (6,4)	409 (7,0)*
<b>Colesterol total (mg/dl), media ± DE</b>				
< 200	180,7 ± 42,0	177,5 ± 43,5	177,0 ± 42,3	182,4 ± 41,4
Missing 11,9%	6.195 (69,5)	1.101 (71,4)	992 (72,1)	4.102 (68,3)
<b>Colesterol LDL (mg/dl), media ± DE</b>				
< 100 mg/dl	104,0 ± 34,6	102,2 ± 36,0	101,6 ± 34,7	105,0 ± 34,2
Missing 16,3%	4.175 (49,3)	752 (52,4)	676 (52,6)	2.747 (47,7)
<b>Cotratamientos</b>				
Antagonistas canales de calcio	2.587 (25,5)	223 (11,7)	362 (22,4)*	2.002 (30,3)*
Antiagregantes plaquetarios	3.800 (37,5)	894 (46,8)	763 (47,3)	2.143 (32,4)*
Antiarrítmicos	3.381 (33,4)	788 (41,2)	651 (40,4)	1.942 (29,4)*
Anticoagulantes orales	3.987 (39,4)	676 (35,3)	640 (39,6)*	2.671 (40,5)*
Antidiabéticos	3.324 (32,8)	653 (34,2)	542 (33,6)	2.129 (32,2)
Hipolipemiantes	5.577 (55,1)	1.153 (60,3)	983 (60,9)	3.441 (52,1)*
Nitratos y vasodilatadores	2.531 (25,0)	543 (28,4)	518 (32,1)*	1.470 (22,3)*
Terapia respiratoria	2.786 (27,5)	428 (22,4)	410 (25,4)*	1.948 (29,5)*

FG: filtrado glomerular; Hábito tabáquico: incluye fumador y exfumador con respecto a nunca haber fumado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FEVlr: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida; FEVli: fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia; FEVlp: fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada; IMC: índice de masa corporal; MEDEA: índice de privación socioeconómica a partir de datos censales, relacionado con mortalidad, a mayor quintil, situación más desfavorable<sup>37</sup>; NYHA: New York Heart Association.

\* Valor de  $p < 0,05$ . Grupo de referencia, FEVI < 40%.



**Figura 2** Número de tratamientos farmacológicos expresados en porcentaje (%) para la insuficiencia cardíaca según la Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo (FEVI). FEVIr (reducida), i (intermedia) y p (preservada).

2 fármacos y el 45,2% con al menos 3 fármacos (fig. 2). En el grupo de pacientes con ICFeR, el 66% (n= 1.912) recibían al menos 3 fármacos para la IC, de manera que a mayor FEVI se prescribieron un menor número de fármacos para el tratamiento de la IC.

En la tabla 2 se pueden observar los grupos farmacológicos prescritos para el total de pacientes con IC y estratificados según la FEVI tras el diagnóstico. Globalmente, el grupo más frecuentemente prescrito fue IECA/ARA II (69,4%) seguido de los diuréticos de asa (65,7%) y  $\beta$ -bloqueantes (59,5%). En ICFeR se observó el mayor uso de  $\beta$ -bloqueantes (79,2%).

Los resultados del análisis multivariado para estimar los factores clínicos que podían presentar una asociación con las diferentes clasificaciones de FEVI, tomando como referencia la FEVIr se muestran en la tabla 3. El sexo masculino presentó una menor probabilidad de presentar FEVIp (OR: 0,43; IC 95%: 0,4-0,5). Una mayor edad (OR: 1,02; IC 95%: 1,01-1,03), la obesidad (OR: 1,67; IC 95%: 1,5-2), la HTA (OR: 1,64; IC 95%: 1,4-2), el tratamiento con otros diuréticos (OR: 1,85; IC 95%: 1,5-2,2), así como con antagonistas de los canales de calcio (ANTCA) (OR: 2,34; IC 95%: 2-3) se asociaron a la FEVIp. El resto de enfermedades y cotratamientos presentaron asociaciones no significativas respecto a los pacientes con FEVIr. Tener una FEVIi no se asociaba al sexo masculino (OR: 0,82; IC 95%: 0,69-0,99) y no hubo diferencias en la edad respecto a FEVIr. Las variables con asociación positiva con la FEVIi fueron la obesidad (OR: 1,3; IC 95%: 1,1-1,5), la CI (OR: 1,26; IC 95%: 1,1-1,5), el tratamiento con ANTCA (OR: 1,8; IC 95%: 1,5-2,2) y otros diuréticos (OR: 1,4; IC 95%: 1,12-1,76). Para el resto de tratamientos de la IC se observaron asociaciones negativas tanto para la FEVIp como para la FEVIi respecto a la FEVIr.

## Discusión

En nuestro estudio describimos una distribución de la FE similar a la descrita en otros estudios para la ICFei (15,9%) aunque desarrollados en ámbito hospitalario<sup>22</sup>. Sin embargo, la proporción de pacientes con ICFeP (65,2%) fue superior a la hallada en varios estudios<sup>8,23,24</sup> y similar a la descrita en el estudio de base poblacional sueco de Koh et al.<sup>25</sup>.

En cuanto a las características sociodemográficas, la edad media en cada grupo de FEVI fue similar a algunos de los estudios mencionados<sup>8,24,25</sup>, a excepción del estudio de Farré et al. en el que los pacientes de todos los grupos eran más jóvenes, pero eran pacientes seguidos habitualmente en hospitales<sup>23</sup>. El grupo con mayor proporción de mujeres fue el de ICFeP, similar al de estos estudios, y por ello se halló una menor frecuencia de tabaquismo en este grupo (33,3%) frente al de ICFei (51%) y ICFeR (53,2%)<sup>26</sup>.

Desde 2016 la Sociedad Europea de Cardiología clasificó a aquellos pacientes con FE entre el 40-49% como de rango intermedio describiendo semejanzas en cuanto a la etiología isquémica respecto a los pacientes con FE reducida<sup>27</sup>. Desde entonces múltiples investigaciones se han realizado para no solo describir las comorbilidades y tratamiento de estos pacientes, sino también su pronóstico<sup>28</sup>. En la cohorte de la SECH Long-Term Registry la ICFeR mostró una mayor tasa de mortalidad al año (8,8%) respecto a la ICFei (7,6%) y la ICFeP (6,3%).

El registro global de insuficiencia cardíaca congestiva (G-CHF, por sus siglas en inglés) que incluye más de 20.000 pacientes de 40 países distintos presenta datos de una población más joven (edad media: 63 años) y con mayor prevalencia de ICFeR (50%). Los datos de este registro son en un 30% de pacientes hospitalizados por IC, a diferencia del nuestro que es un registro de AP<sup>29</sup>.

La FEVI es un parámetro diagnóstico y pronóstico que permite clasificar la IC en 3 grupos<sup>30</sup>: ICFeR, ICFei e ICFeP, sin que exista evidencia de que estos grupos sean fisiopatológicamente independientes o indiquen diferentes fases de la historia natural de la enfermedad<sup>22</sup>. Ecográficamente resultados con una FEVI preservada no descartan una disfunción ventricular, y su medida aislada no puede guiar el tratamiento farmacológico<sup>31</sup>. La clasificación NYHA es una herramienta que ayuda a estimar la limitación funcional de los pacientes con IC y orienta la terapia farmacológica<sup>32</sup>. En nuestro estudio el registro de la NYHA era muy bajo (no descrita en el 63% de los pacientes) y esto fue similar para los tres grupos con IC clasificados según FEVI, lo que dificulta la interpretación y la comparación de nuestros resultados con otros estudios. Teniendo en cuenta que son datos de AP, la prevalencia de estadios NYHA 3-4 (9%) es menor que la recogida en la cohorte de la SECH Long-Term Registry (26%)<sup>28</sup>. Una explicación podría ser que los pacientes con estadios más avanzados y mayor complejidad en su tratamiento son seguidos en el ámbito hospitalario, y por eso no disponemos de sus registros. En la base de datos italiana describen tan solo un cuarto de la población con IC (26%) con seguimiento exclusivo por cardiología<sup>33</sup>.

La comorbilidad más frecuente en todos los grupos fue la HTA, de forma similar a otros estudios con prevalencias hasta del 90% en pacientes con ICFeP, como se recoge en una revisión sistemática reciente<sup>34</sup> o en el ESC Heart Failure Long-Term registry, con una prevalencia del 67% de HTA tratada<sup>28</sup>. Nuestra prevalencia de DM fue más elevada que en el registro italiano y en el registro multinacional previamente mencionados (37 frente al 30%)<sup>29,33</sup>, así como mayor la prevalencia de hábito tabáquico (40%) respecto al registro multinacional (inferior al 10%).

Respecto al manejo farmacológico de la IC, los grupos terapéuticos más frecuentes fueron los IECA/ARA II,  $\beta$ -bloqueantes, diuréticos de asa y ARM, puesto que son los

**Tabla 2** Grupos farmacológicos prescritos

n (%)	Pacientes con insuficiencia cardíaca			
	Total n = 10.130	Clasificación según FEVI		
		FEVIr < 40, n = 1.912 (18,9%)	FEVli 40-49* n = 1.613 (15,9%)	FEVlp ≥ 50* n = 6.605 (65,2%)
β-bloqueantes	6.028 (59,5)	1.515 (79,2)	1.142 (70,8)	3.371 (51,0)
Diuréticos de asa	6.656 (65,7)	1.314 (68,7)	1.009 (62,6)	4.333 (65,6)
IECA/ARA II	7.025 (69,4)	1.425 (74,5)	1.153 (71,5)	4.447 (67,3)
ARM	1.813 (17,9)	853 (44,6)	305 (18,9)	655 (9,9)
Otros diuréticos	1.945 (19,2)	173 (9,0)	250 (15,5)	1.522 (23,0)
Ivabradina	374 (3,7)	185 (9,7)	73 (4,5)	116 (1,8)
SAC/VAL	142 (1,4)	113 (5,9)	21 (1,3)	8 (0,1)

ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FEVli: fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia; FEVlp: fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada; FEVIr: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida; IECA/ARA II: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II; SAC/VAL: sacubitrilo/valsartán.

\* Valor de p < 0,05. Grupo de referencia, FEVI < 40%.

**Tabla 3** Análisis multivariado de características demográficas, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y exposición a fármacos en función de los grupos FEVli y FEVlp con respecto al grupo de referencia FEVIr

Variable	FEVli 40-49 OR (IC 95%)	Valor de p	FEVlp ≥ 50 OR (IC 95%)	Valor de p
Edad	1,00 (0,99-1,01)	0,218	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001
Sexo, masculino	0,82 (0,69-0,99)	0,034	0,43 (0,4-0,5)	< 0,001
Hábito tabáquico	0,93 (0,78-1,1)	0,384	1,12 (0,96-1,3)	0,144
Obesidad	1,28 (1,1-1,5)	0,002	1,67 (1,5-2)	< 0,001
HTA	1,05 (0,9-1,3)	0,586	1,64 (1,4-2,0)	< 0,001
CI	1,26 (1,1-1,5)	0,011	0,67 (0,6-0,8)	< 0,001
β-bloqueantes	0,75 (0,6-0,9)	0,002	0,40 (0,34-0,5)	< 0,001
IECA/ARA II	0,81 (0,7-0,96)	0,018	0,59 (0,5-0,7)	< 0,001
ARM	0,35 (0,3-0,4)	< 0,001	0,21 (0,2-0,25)	< 0,001
Otros diuréticos	1,40 (1,12-1,76)	0,003	1,85 (1,5-2,2)	< 0,001
Ivabradina	0,62 (0,5-0,8)	0,003	0,33 (0,24-0,45)	< 0,001
SAC/VAL	0,25 (0,15-0,42)	< 0,001	0,03 (0,02-0,07)	< 0,001
ANTCA	1,79 (1,5-2,2)	< 0,001	2,34 (2-3)	< 0,001

ANTCA: antagonistas canales de calcio; ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; CI: cardiopatía isquémica; FEVli: fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia; FEVlp: fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada; FEVIr: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida; Hábito tabáquico: fumador y exfumador; HTA: hipertensión arterial; IECA/ARA II: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/Antagonistas del receptor de angiotensina II; OR: *odds ratio*; SAC/VAL: sacubitrilo/valsartán. Todos los OR están ajustados también para antiagregantes plaquetarios, terapia respiratoria, anticoagulantes orales y anemia ferropénica.

fármacos recomendados. Se encontraron diferentes proporciones en los grupos según FEVI, con un uso de ARM, SAC/VAL o ivabradina mucho mayor en ICFeR respecto a ICFeI y ICFeP, también siguiendo las directrices de las guías y similar al registro ESCHF Long-Term Registry<sup>7,9,10,28</sup>. En el manejo de la ICFeP es donde se observó mayor tendencia a la prescripción de ANTCA, lo que puede deberse a que la HTA fue la comorbilidad más prevalente (83,1%), y la menor de antiarrítmicos (el 29,4% en ICFeP frente al 41,2% en ICFeR y el 40,4% en ICFeI). En el ESCHF Long-Term Registry los pacientes con ICFeP tenían mayor prescripción de diuréticos que los de ICFeI al igual que en nuestra cohorte de pacientes<sup>28</sup>.

La enfermedad coronaria es la principal etiología en la ICFeR e ICFeI. Tal y como se observó en nuestro estudio los

pacientes con FEVli presentaron una asociación a la CI (OR: 1,26; IC 95%: 1,1-1,5), que no apareció en aquellos con una FEVlp 0,67; IC 95%: 0,6-0,8)<sup>25,35</sup>.

Con la introducción de los iSGLT2 en el arsenal terapéutico para el manejo de la IC es esperable que en el futuro haya cambios en el tratamiento farmacológico de estos pacientes<sup>14,15,36,37</sup>.

### Fortalezas y limitaciones

La base de datos SIDIAP ofrece ventajas considerables con respecto al tamaño de la muestra y alta representatividad de la población estudiada, minimizando sesgos de memoria

y largos períodos de seguimiento, lo que permite realizar estudios farmacoepidemiológicos fiables con menor coste y tiempo<sup>38</sup>. Sin embargo, estos registros pueden no ser completos para algunas variables y en el caso específico de este estudio el 83,5% de la población con diagnóstico incidente de IC quedó fuera del análisis por carecer de descripción de la FEVI. Dentro del global de la población en Cataluña, el 20% que no pertenece a los centros del ICS no fue incluida en el estudio.

La base de datos SIDIAP es una base de atención primaria por lo que se podría pensar que aquellos pacientes más graves tienen un seguimiento exclusivamente hospitalario, si bien la prescripción y los tratamientos crónicos son manejados desde AP, por lo que creemos que los datos mostrados en este estudio son un reflejo de los pacientes con IC en Catalunya.

No realizamos el seguimiento de los pacientes según su clasificación acorde a la FEVI o los cambios que se pudieron haber producido en la misma por lo que no podemos estimar diferentes resultados en mortalidad u otras variables como ingresos hospitalarios que serían de interés para los pacientes con IC<sup>22,28,39</sup>.

## Conclusiones

La IC puede ser clasificada según la FEVI, ayudando al clínico en su manejo terapéutico.

Este estudio permite observar las características clínicas y el tratamiento estratificado según FEVI de los casos incidentes de IC en Cataluña, aportando información no solo acerca de los grupos más estudiados FEVIr y FEVIp sino sobre aquellos con FEVIi cuya caracterización clínico-terapéutica aún carece de consenso científico.

Con la base establecida en nuestro estudio, se podrían realizar estudios prospectivos para evaluar la eficacia del tratamiento respecto a la mortalidad por IC y al número de ingresos hospitalarios por reagudizaciones de la IC.

La población con ICFei se asemeja a la que presenta ICFeR en tratamiento, comorbilidades, edad, género y persistencia de factores de riesgo cardiovascular, mientras que el grupo con mayor proporción de pacientes, mayor edad, obesidad y población femenina es el de ICFeP.

En este estudio los IECA/ARA II, diuréticos de asa y  $\beta$ -bloqueantes fueron los grupos farmacológicos de uso más frecuente para el tratamiento de IC. Otros diuréticos y ANTCA se asociaron a una mayor prescripción en los pacientes con FEVIp y SAC/VAL, ivabradina, ARM en aquellos con FEVIi y FEVIr. Evaluar la eficacia y seguridad del uso de estos fármacos según la FEVI podría ayudar en el consenso del tratamiento con mejor precisión en su uso.

### Lo conocido sobre el tema

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) pueden ser clasificados según su fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), sin una clara evidencia del tratamiento basado en esta clasificación.

- La (IC) con fracción de eyección ventricular reducida (ICFeR) es un problema de salud pública debido al riesgo incrementado de mortalidad asociado.

### Qué aporta este estudio

- La descripción de las características sociodemográficas y clínicas de una larga cohorte de pacientes con IC clasificada en función de la FEVI (preservada ICFeP, intermedia ICFei o reducida ICFeR) y de los diferentes tratamientos farmacológicos recibidos por dichos pacientes.
- Una estimación clínica y farmacológica de los factores asociados con las 3 clasificaciones basadas en la FEVI: ICFeP, ICFei e ICFeR.

## Financiación

Este estudio fue presentado como trabajo del Máster oficial de Farmacología de la Universitat Autònoma de Barcelona (Dioselina Díaz Baena, 2019). Los datos se obtuvieron a partir de una solicitud del Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Área del Medicamento de CatSalut.

## Autorías

MGS: Ha participado en la redacción del protocolo, interpretación de los datos, redacción del artículo y da su aprobación para la versión final enviada para publicación.

DDB: Ha participado en la redacción del protocolo e interpretación de los resultados obtenidos, así en la redacción del artículo y da su aprobación para la versión final enviada para publicación.

DO: Ha participado en el diseño y análisis de los datos, así como en la revisión crítica del contenido intelectual y da su aprobación para la versión final enviada para publicación.

AGL: Ha participado en la concepción, interpretación de resultados y redacción del artículo y da su aprobación para la versión final enviada para publicación.

RM: Ha participado en la concepción, diseño y adquisición de los datos. Ha participado en la interpretación de los resultados y en la revisión crítica del contenido intelectual y da su aprobación para la versión final enviada para publicación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.aprim.2022.102362](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102362).



## Bibliografía

- Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Enero-mayo 2019 y 2020. INE Notas de prensa. 2021;1-19.
- Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: A population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1132-40.
- Vela E, Clèries M, Vella VA, Adroher C, García-Altés A. Análisis poblacional del gasto en servicios sanitarios en Cataluña (España): ¿qué y quién consume más recursos? *Gac Sanit.* 2019;33:24-31.
- Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespiello AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: A population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391:572-80.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020:e.139-96.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
- Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J.* 2014;168:721.e3-30.e3.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento de Insuficiencia Cardíaca Crónica. Minist Sanidad, Serv Soc e Igualdad Unidad Evaluación Tecnol Sanit la Comunidad Madrid. 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2019; 30.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. 2016:1-6.
- Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Ivabradina. Tractament de la insuficiència cardíaca crònica de classe II-IV de la New York Heart Association amb disfunció sistòlica, en pacients en ritme sinusal i amb freqüència cardíaca de > 75 batecs per minut (bpm), en associació amb el tractament est. 2013;.
- Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en el estudio de enfermedades vasculares: estudio EMMA. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:29-37.
- Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Dapagliflozina per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb fracció d'ejecció reduïda. 2021.
- Passantino A, Rizzo C, Scrutinio D, Palazzuoli A. Diabetes and SGLT2-iss inhibitors in patients with heart failure with preserved or mid-range left ventricular ejection fractions. *Heart Fail Rev.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-021-10186-7>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
- SIDIAP. SIDIAP. Information system for research in Primary Care. SIDIAP. 2022 [consultado Nov 2020]. Disponible en: <http://www.sidiap.org/index.php/en>
- Domínguez-Berjón M, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarin M, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit.* 2008;22:179-87.
- WHO. ICD-10 Version: 2019 International Statistical Classification of diseases and Related Health Problems 10th Revision. 2019 [consultado Ago 2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2019. 2019.
- Friedman JH. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *Ann Stat.* 2001;29:1189-232.
- Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2019;7:306-17.
- Farré N, Lupón J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J, Perez S, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: A multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open.* 2017;7: 1-9.
- Miró Ò, Javaloyes P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Comparative Analysis of Short-Term Outcomes of Patients With Heart Failure With a Mid-Range Ejection Fraction After Acute Decompensation. *Am J Cardiol.* 2019;123:84-92.
- Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1624-34.
- Lagoeiro Jorge AJ, dos Santos Barbeta LM, de Oliveira Correia ET, de Andrade Martins W, Leite AR, Nogueira Saad MA, et al. Artigo Original Características e Tendências na Mortalidade em Diferentes Fenótipos de Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117: 300-6.
- Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1569-73.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: An analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19: 1574-85.
- Joseph P, Dokainish H, McCready T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J.* 2020; 227:56-63.
- Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *ESC Hear Fail.* 2018;5:687-94.
- Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(2P1):260-74.
- Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol.* 2015;38:621-8.

33. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, Rossi E, Cinconze E, Baldasseroni S, et al. The real-world evidence of heart failure: Findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:402–10.
34. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ, et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:54–65.
35. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: Insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009;119:3070–7.
36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
37. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA.* 2020;323:1353.
38. Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil MDM, Hermosilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: Electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc).* 2012;138:617–21.
39. Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, van der Harst P, Bahrami H, Nayor M, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:651–9.