



**Facultad de Medicina
Departamento de Medicina**

TESIS DOCTORAL

Pronóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada tratada con inhibidores del sistema renina-angiotensina.

José Julio Egidio Ambrosy

Mayo 2019

José Julio Egido Ambrosy, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cádiz,

EXPONE:

- Que es el autor del trabajo titulado: “Pronóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada tratada con inhibidores del sistema renina-angiotensina”, realizado bajo la dirección del Prof. Francisco Gómez Rodríguez.
- Que dicho trabajo se ha realizado, tras haber cumplimentado todos los requisitos vigentes del Programa de Doctorado de Medicina, con el fin de optar al Título de Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz.

Para que conste y, surta efectos en el expediente correspondiente, firmo el presente en Cádiz a 4 de mayo de 2019.

Fdo.: José Julio Egido Ambrosy

Francisco Gómez Rodríguez, Catedrático de Medicina, Patología Médica, del Departamento de Medicina de la Universidad de Cádiz,

INFORMA:

- Que el trabajo titulado: “Pronóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada tratada con inhibidores del sistema renina-angiotensina”, ha sido realizado por D. José Julio Egido Ambrosy bajo mi dirección.
- Que la concepción y diseño del estudio, su implementación y desarrollo, y el análisis del mismo, satisfacen los requerimientos científicos para ser presentado y optar al grado de **Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz**.

Para que conste y, surta efectos en el expediente correspondiente, firmo el presente en Cádiz a 4 de mayo de 2019.

El Director: Prof. Francisco Gómez Rodríguez

DEDICATORIA

A María del Mar mi esposa, a
mis hijos Julio, Marta y Paula
A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del GAMIC (Grupo para la Atención Médica Integrada de Cádiz), sin cuya colaboración y ayuda no se hubiera podido realizar el presente estudio.

Al Prof. José Almenara Barrios por su ayuda en el diseño y realización de los análisis estadísticos.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS DE TRABAJO	6
OBJETIVOS	7
MÉTODOS	8
Diseño del estudio y pacientes	8
Tipo de estudio	8
Ámbito del estudio	8
Población a estudiar	9
Grupos de estudio	10
Grupo control	10
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	23
Variables del estudio	23
Definición y registro de variables	24
Intervenciones: Tratamiento con IECAs, BRAs y otros fármacos	25
Estimación de los coeficientes de propensión (<i>propensity scores</i>) y emparejamiento	26
Análisis de los reingresos por IC	28
Análisis estadístico de los resultados	29
Normas éticas	31

Financiación del estudio	31
Conflicto de intereses	31
RESULTADOS	32
Características de los pacientes	32
Relación del tratamiento con inhibidores del SRA y la mortalidad.	46
Relación del tratamiento con inhibidores del SRA y las hospitalizaciones.	54
Relación multivariante entre el tratamiento con ISRAs y el pronóstico.	63
Análisis de subgrupos.	65
DISCUSIÓN	69
CONCLUSIONES	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

ABREVIATURAS

BNP	Péptido natriurético cerebral
BRAs	Bloqueantes de receptores de angiotensina
CT-ISRAs	Comienzo de tratamiento con inhibidores del Sistema renina-angiotensina
EcoC	Ecocardiografía
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
FGe	Filtrado glomerular estimado
GAMIC	Grupo para la Atención Médica Integrada de Cádiz
HUPR	Hospital universitario Puerto Real
IC	Insuficiencia cardíaca
ICFEp	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ICFEr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
IECAs	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
INE	Instituto Nacional de Estadística

ISRAs	Inhibidores del Sistema renina-angiotensina (IECAs o BRAs)
MAP	Médico de atención primaria
PNC	Péptido natriurético cerebral
SRA	Sistema renina-angiotensina

RESUMEN

Introducción. En la actualidad no hay consenso sobre el efecto del tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRAs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o bloqueantes de receptores de angiotensina (BRAs), sobre el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (ICFEp).

Objetivos. Analizar la relación del comienzo de tratamiento con ISRAs (CT-ISRAs) y el pronóstico de pacientes con ICFEp de nuevo diagnóstico.

Métodos. Estudio prospectivo durante 15 años de 3865 pacientes con ICFEp incidente. Las principales variables de resultado fueron la mortalidad (global y cardiovascular) y las hospitalizaciones por IC. Se analizó la relación independiente entre el CT-ISRAs y el pronóstico, tras emparejamiento por propensión para ser tratados con ISRAs (EPP-ISRAs) y estratificación de los pacientes por su comorbilidad.

Resultados. Durante un seguimiento mediano de 7,94 años, 2960 pacientes murieron (76,0%) y 3138 pacientes fueron ingresados por IC (81,2%). La terapia con ISRAs se relacionó con una menor mortalidad global (RR [IC 95%] para IECAs: 0.76 [0.66-0.86], y RR para BRAs: 0.88 [0.80-0.96]; $p < .001$ en ambos casos), y cardiovascular (RR para IECAs: 0.72 [0.66-0.78], y RR para BRAs: 0.87 [0.80-0.94]; $p < .001$ en ambos casos), con

menor tasa de hospitalización (RR para IECAs: 0.82 [0.74-0.90], y RR para BRAs: 0.90 [0.82-0.98]; $p < .001$), y con menor tasa de reingresos en 30 días (RR para IECAs: 0.66 [0.60-0.73], and RR para BRAs: 0.86 [0.75-0.97]; $p < .001$), tras ajuste por probabilidad de tomar ISRAs u otros medicamentos, comorbilidades y otras variables de confusión potenciales. Los análisis de las hospitalizaciones recurrentes dieron mayores beneficios del tratamiento que los análisis basados en tiempo hasta el primer evento.

Conclusión: En el presente estudio mediante EPP, el inicio de tratamiento con ISRAs se asoció con un mejor pronóstico de los pacientes con ICFEp.

Número de palabras del resumen: 290

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Bloqueantes de receptores de angiotensina. Inhibidores del sistema renina-angiotensina.

ABSTRACT

Background: There is currently no consensus on the effect of treatment with renin-angiotensin system inhibitors (RASIs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs), on the prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF).

Aims. To analyze the relationship of commencing treatment with RASIs (CT-RASIs) and the prognosis of patients with incident HFpEF.

Methods: Prospective study over 15 years on 3865 patients with HFpEF. Main outcomes were mortality (all-cause and cardiovascular) and hospitalizations for HF. The independent relationship between CT-RASIs and the prognosis, stratifying patients for cardiovascular co-morbidity after propensity score-matching was analyzed. Recurrent admissions were analyzed, treating death as an additional event.

Results: During a median follow-up of 7.94 years, 2936 died (76.0%) and 3035 were hospitalized (78.5%). Therapy with RASIs was associated with a lower mortality, all-cause (RR [95% CI] for ACEIs: 0.76 [0.66-0.86], and RR for ARBs: 0.88 [0.80-0.96]; $p < .001$ in both cases), and cardiovascular (RR for ACEIs: 0.72 [0.66-0.78], and RR for ARBs: 0.87 [0.80-0.94]; $p < .001$ in both cases), a lower hospitalization rate (RR for ACEIs: 0.82 [0.74-0.90], and RR for ARBs: 0.90 [0.82-0.98]; $p < .001$), and a lower 30-day readmission rate

(RR for ACEIs: 0.66 [0.60-0.73], and RR for ARBs: 0.86 [0.75-0.97]; $p < .001$), after adjustment for the propensity to take RASIs or other medications, comorbidities, and other potential confounders. Analyses of recurrent hospitalizations gave larger treatment benefits than time-to-first-event analyses.

Conclusion: In this propensity-matched study, commencing treatment with RASIs is associated with an improved prognosis of patients newly diagnosed with HFpEF.

Word count for the abstract: 249

Key words. Heart failure. Heart failure, preserved ejection fraction. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Angiotensin receptors blockers. Renin-angiotensin system inhibitors.

INTRODUCCIÓN

Numerosas medidas terapéuticas han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (ICFEr) (1, 2). Por el contrario, no existen evidencias de beneficio en los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (ICFEp) (1, 2).

El tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRAs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y bloqueantes de receptores de angiotensina (BRAs), los beta-bloqueantes y, los inhibidores de la aldosterona han demostrado disminuir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (ICFEr) (1, 2). Sin embargo, ningún ensayo clínico con medicamentos ha demostrado

beneficio sobre la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (ICFEp) (1, 2).

En la actualidad no hay consenso sobre el efecto del tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRAs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y bloqueantes de receptores de angiotensina (BRAs), en el pronóstico de pacientes con ICFEp. Por ello, las recomendaciones de las guías de práctica clínica se han enfocado en el tratamiento de los episodios de descompensación aguda de la ICFEp y en el manejo clínico de las comorbilidades (1, 2).

Un meta-análisis (3) y varios estudios observacionales (4-11) han comunicado asociación entre el tratamiento con IECAs y la reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones, mientras que un ensayo clínico (12) y numerosos estudios observacionales (13-16) no encuentran relación del tratamiento con IECAs y el pronóstico de pacientes con ICFEp.

Dos ensayos clínicos, CHARM preserved (17) e I-PRESERVED (18), un meta-análisis (19) y varios estudios observacionales (9, 20, 21) no han mostrado beneficio de los BRAs sobre el pronóstico de la ICFEp. Los resultados de estos estudios no son consistentes, al estar limitados por muestras escasas de pacientes y por ajustes inadecuados para factores pronóstico conocidos (9, 20, 21)

Para analizar si existe relación entre el tratamiento con ISRAs (IECAs o BRAs) y el pronóstico de pacientes con ICFEp (FEVI \geq 50%), realizamos el presente

estudio prospectivo durante 15 años en 3865 pacientes con ICFEp de nuevo diagnóstico (en la comunidad o tras el primer ingreso hospitalario), que comenzaron tratamiento con IECAs o con BRAs, analizando los resultados tras emparejamiento por propensión para recibir tratamiento con ISRAs.

PLANTEAMIENTO CIENTÍFICO E HIPÓTESIS DE TRABAJO

En la actualidad no hay consenso sobre el efecto del tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRAs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y bloqueantes de receptores de angiotensina (BRAs), en el pronóstico de pacientes con ICFEp. Por ello, las recomendaciones de las guías de práctica clínica se han enfocado en el tratamiento de los episodios de descompensación aguda de la ICFEp y en el manejo clínico de las comorbilidades (1, 2).

Para analizar si existe relación entre el tratamiento con ISRAs (IECAs o BRAs) y el pronóstico de pacientes con ICFEp (FEVI \geq 50%), realizamos el presente estudio prospectivo durante 15 años en 3865 pacientes con ICFEp de nuevo

diagnóstico (en la comunidad o tras el primer ingreso hospitalario), que comenzaron tratamiento con IECAs o con BRAs, analizando los resultados tras emparejamiento por propensión para recibir tratamiento con ISRAs (EPP-ISRAs).

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

El tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o bloqueantes de receptores de angiotensina (BRAs), se asociaría con mejor pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp),

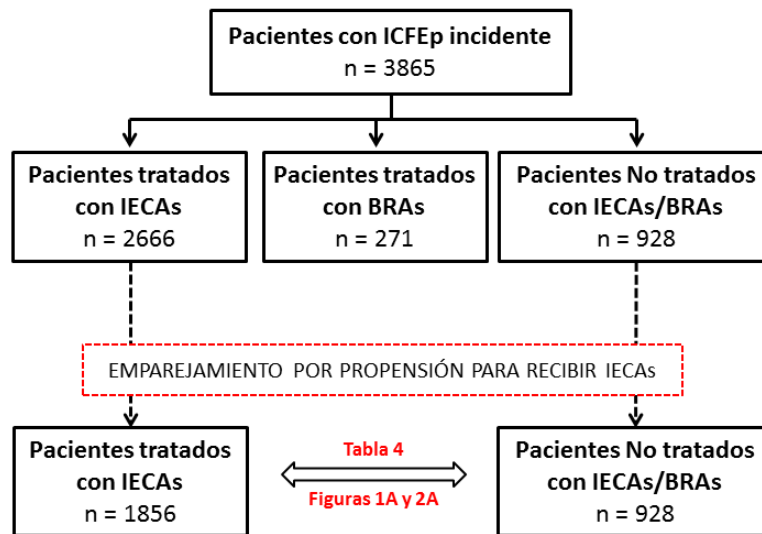
OBJETIVOS

Analizar la relación entre el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de receptores de angiotensina, y el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada.

MÉTODOS

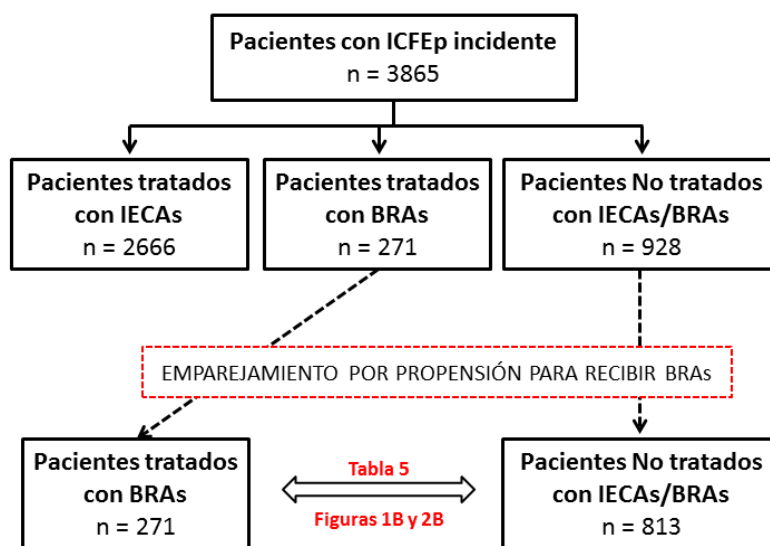
Diseño del estudio y pacientes. El diseño del estudio se esquematiza en los siguientes **Diagramas de flujo**.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO



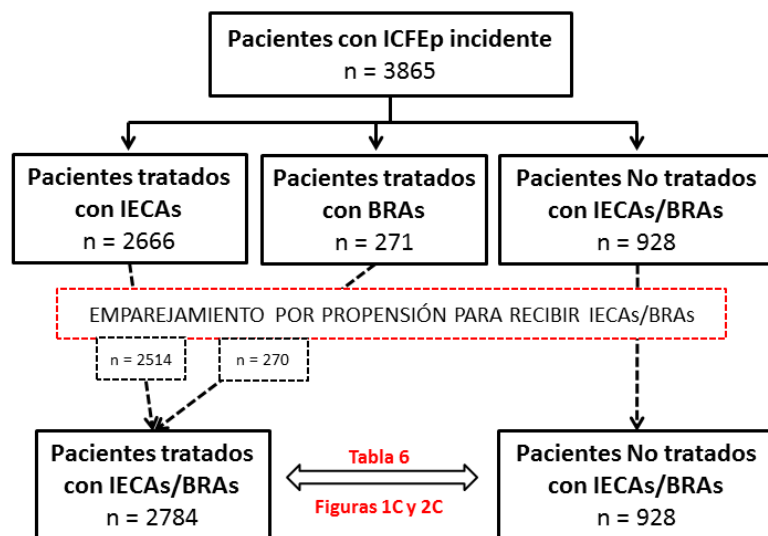
Abreviaturas: BRAs, bloqueantes de receptores de angiotensina. ICFEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO



Abreviaturas: BRAs, bloqueantes de receptores de angiotensina. ICFEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO



Abreviaturas: BRAs, bloqueantes de receptores de angiotensina. ICFEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tipo de estudio. Estudio prospectivo de una cohorte de 3865 pacientes diagnosticados por vez primera de ICFEp durante 15 años (1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2015), con el fin de evaluar la relación entre el tratamiento con ISRA y el pronóstico de estos pacientes

Ámbito del estudio. Los pacientes estudiados residen en una comunidad del Sur de España, atendida por el Hospital Universitario Puerto Real (HUPR). La cohorte GAMIC (Grupo para la Atención Médica Integrada de Cádiz) incluye pacientes adultos (≥ 14 años) diagnosticados de IC según los criterios de Framingham (22). Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían al menos un estudio ecocardiográfico (EcoC) válido y, el 88,8% de los pacientes (3431 pacientes) tenían al menos 2 EcoC válidos.

Población a estudiar. Usuarios de al menos 14 años de edad adscritos a los centros de salud del área de referencia del HUPR, la cual supone 321.753 habitantes. Para determinar la población se utilizaron los censos actualizados del INE.

Grupos de estudio. Los pacientes con ICFEp incidente se han estudiado en tres grupos:

- **Grupo IECAs.** Constituido por los pacientes con ICFEp incidente que comenzaron tratamiento con IECAs (2666 pacientes) (**Tabla 1**).
- **Grupo BRAs.** Constituido por los pacientes con ICFEp incidente que comenzaron tratamiento con BRAs (271 pacientes) (**Tabla 2**).
- **Grupo IECAs/BRAs.** Constituido por los pacientes con ICFEp incidente que comenzaron tratamiento con IECAs o con BRAs (2937 pacientes) (**Tabla 3**).

Grupo Control. Constituido por pacientes con ICFEp incidente que no comenzaron tratamiento con IECAs ni con BRAs (928 pacientes) (**Tablas 1-3**).

Todos los pacientes se incluyeron prospectivamente, tanto en los grupos de estudio, como en el grupo control.

Tabla 1. Características de los pacientes con ICFeP antes del emparejamiento.

Variable ^a	Total (n = 3595)	IECA (n = 2667)	No-IECA/BRA (n = 928)	P ^b
1. Edad, (media +/- DE), años	72.5 +/- 6.9	72.5 +/- 6.4	71.8 +/- 7.9	< .05
Mujeres	73.8 +/- 5.9	74.2 +/- 5.8	73.1 +/- 6.1	
Hombres	70.8 +/- 6.2	70.6 +/- 5.9	70.1 +/- 6.1	
2. Sexo, No (%)				< .01
Mujeres	2379 (66.2)	1728 (64.8)	651 (70.2)	
Hombres	1215 (33.8)	938 (35.2)	277 (29.8)	
3. Nivel educativo, No. (%)				.231
Estudios superiores/universitarios	467 (13.0)	344 (12.9)	123 (13.3)	
Estudios secundarios	1294 (36.0)	962 (36.1)	332 (35.8)	
Estudios primarios/básicos	1472 (41.0)	1099 (41.2)	373 (40.2)	
Sin estudios	360 (10.0)	261 (9.8)	99 (10.7)	
4. Estado marital, No. (%)				.231
Casado/Cohabitando	1358 (37.8)	986 (37.0)	372 (40.1)	
Soltero(a)/Divorciado(a)/Viudo(a)	2236 (62.2)	1680 (63.0)	556 (59.9)	
5. Estado social, No. (%)				.314
Vive en compañía	1729 (72.2)	1920 (72.0)	676 (72.8)	
Vive en soledad	496 (20.7)	551 (20.7)	192 (20.7)	
Institucionalizado(a)	170 (7.1)	195 (7.3)	60 (6.5)	
6. Dependiente				.264
Si	403 (11.2)	301 (11.3)	102 (11.0)	
No	3191 (88.8)	2365 (88.7)	826 (89.0)	
7. Estado laboral, No. (%)				.140
Activo(a)	799 (22.2)	587 (22.0)	212 (22.8)	
Desempleo/Jubilación	2795 (77.8)	2079 (78.0)	716 (77.2)	
8. Número de hijos, No (%)				.093
0	532 (14.8)	427 (16.0)	105 (11.3)	
1	723 (20.1)	533 (20.0)	190 (20.5)	
>= 2	2339 (65.1)	1706 (64.0)	633 (68.2)	
9. Ingresos anuales, (Euros), No (%)				.112
< 14,000	893 (24.8)	667 (25.0)	226 (24.4)	
14,001 – 20,999	999 (27.8)	746 (28.0)	253 (27.3)	
21,000 – 27,999	966 (26.9)	722 (27.1)	244 (26.3)	
> 28,000	737 (20.5)	531 (19.9)	206 (22.2)	
10. Lugar de diagnóstico de la IC, No (%)				.705
Comunidad	3240 (90.2)	2407 (90.3)	833 (89.8)	
Hospitalización/Urgencias	354 (9.8)	259 (9.7)	95 (10.2)	
11. Etiología de la IC, No. (%)				
Isquémica (Angina or IAM)	1293 (36.0)	1080 (40.5)	213 (23.0)	.006
Hipertensión arterial	2336 (65.0)	1749 (65.6)	587 (63.3)	.303
Valvular	234 (6.5)	168 (6.3)	66 (7.1)	.216
Otra	214 (6.0)	157 (5.9)	57 (6.1)	.390
Isquémica + Hipertensión arterial	1007 (28.0)	776 (29.1)	231 (24.9)	< .05

Tabla 1 cont. Características de los pacientes con ICFEp antes del emparejamiento.

Variable ^a	Total (n = 3595)	IECA (n = 2667)	No-IECA/BRA (n = 928)	P ^b
Tratamiento, No (%)				
12. Antagonistas de aldosterona	519 (14.4)	399 (15.0)	120 (12.9)	.039
13. Amiodarona	862 (24.0)	634 (23.8)	228 (24.6)	.410
14. Antiagregantes	1941 (54.0)	1435 (53.8)	506 (54.5)	.523
15. Anticoagulantes	1137 (31.6)	834 (30.4)	303 (32.7)	.879
16. β -Bloqueantes	1443 (40.2)	1081 (38.3)	362 (39.0)	.255
17. Antagonistas del calcio	1295 (36.0)	987 (37.0)	308 (33.2)	.012
18. Digoxina	1042 (29.0)	765 (28.7)	277 (29.9)	.221
19. Diuréticos	3504 (97.5)	2591 (97.2)	913 (98.4)	.232
20. Nitratos	935 (26.0)	677 (25.4)	258 (27.8)	.045
21. Otros vasodilatadores	106 (3.0)	69 (2.6)	37 (4.0)	.010
22. rEpo	252 (7.0)	195 (7.3)	57 (6.1)	.042
23. Estatinas	2481 (69.0)	1835 (68.8)	646 (69.6)	.225
Clinical Signs, No. (%)				
24. Frecuencia cardíaca (media +/- DE), latidos/min	74.4 +/- 10.8	74.4 +/- 10.7	74.6 +/- 11.0	< .05
Presión arterial (media +/- DE), mm Hg				
Sistólica	132.3 +/- 16.2	131.8 +/- 16.2	132.7 +/- 16.3	.048
Diastólica	72.1 +/- 10.3	71.3 +/- 10.0	73.0 +/- 9.9	.046
25. Presión arterial media	92.4 +/- 12.1	92.0 +/- 12.8	93.5 +/- 13.0	.126
26. Presión de pulso	60.2 +/- 13.2	60.2 +/- 13.6	59.7 +/- 13.0	.515
27. Congestión vascular	1112 (31.0)	818 (30.7)	294 (31.7)	.221
28. Estertores	1221 (34.0)	898 (33.7)	323 (34.8)	.205
29. Clase funcional NYHA				
I	711 (19.8)	524 (19.6)	187 (20.2)	
II	1655 (46.1)	1231 (46.2)	424 (45.7)	
III	938 (26.0)	704 (26.4)	234 (25.2)	
IV	290 (8.1)	207 (7.8)	83 (8.9)	.057
Signos radiológicos, No (%)				
30. Cardiomegalia	755 (21.0)	555 (20.8)	200 (21.5)	
31. Edema intersticial	971 (27.0)	711 (26.7)	260 (28.0)	
32. Edema alveolar	684 (19.0)	499 (18.7)	185 (19.9)	
33. Derrame pleural	828 (23.0)	592 (22.2)	236 (25.4)	.266
ECG, No (%)				
34. Ritmo sinusal	2083 (58.0)	1535 (57.6)	548 (59.1)	
35. Fibrilación/Flutter auricular	1263 (35.1)	928 (34.8)	335 (36.1)	
36. Ritmo de marcapasos	215 (6.0)	154 (5.8)	61 (6.6)	
37. Ondas Q patológicas	634 (19.0)	502 (18.8)	182 (19.6)	
38. Bloqueo de rama izquierda	209 (5.8)	151 (5.7)	58 (6.3)	
Ecocardiografía, (media +/- DE)				
39. FEVI, %	58.6 +/- 3.0	58.6 +/- 2.8	58.5 +/- 3.2	.681
LVDD, mm	48.2 +/- 8.1	48.3 +/- 8.2	48.2 +/- 8.0	.777
LVSD, mm	32.1 +/- 5.9	32.2 +/- 6.0	32.0 +/- 5.8	.568
LVMI, g/m ²	145.5 +/- 16.0	145.5 +/- 16.1	145.6 +/- 16.2	.573
40. LAD, mm	41.6 +/- 4.8	41.6 +/- 4.9	41.5 +/- 4.7	.495
IVST, mm	14.1 +/- 2.1	14.0 +/- 2.0	14.1 +/- 2.2	.547
PWT, mm	13.1 +/- 2.4	13.1 +/- 2.3	13.2 +/- 2.5	.463
E/A	0.85 +/- 0.30	0.85 +/- 0.31	0.86 +/- 0.29	.706
E', cm/s	8.0 +/- 2.6	8.1 +/- 2.5	8.0 +/- 2.7	.599
41. PAP, mm Hg	23.1 +/- 9.1	23.2 +/- 9.2	23.1 +/- 9.0	.679

Tabla 1 cont. Características de los pacientes con ICFeP antes del emparejamiento.

Variable ^a	Total (n = 3595)	IECA (n = 2667)	No-IECA/BRA (n = 928)	P ^b
Comorbilidad, No (%)				
42. Angina	994 (27.7)	780 (27.0)	214 (23.1)	< .01
43. IAM	381 (10.6)	312 (11.7)	69 (7.4)	< .01
44. Intervencionismo coronario	326 (9.1)	245 (9.2)	81 (8.7)	< .01
Percutaneo	256 (7.1)	203 (7.6)	53 (5.7)	< .01
Bypass	69 (1.9)	51 (1.9)	18 (1.9)	.805
45. Estenosis aórtica	140 (3.9)	107 (4.0)	33 (3.6)	.773
46. Cirugía valvular aórtica	79 (2.2)	61 (2.3)	18 (1.9)	.678
47. Cirugía valvular mitral	22 (0.6)	16 (0.6)	6 (0.6)	.892
48. AVC/AIT	289 (8.0)	221 (8.3)	68 (7.3)	.704
49. Isquemia periférica	431 (12.0)	344 (12.9)	87 (9.4)	< .05
50. Diabetes Mellitus	1521 (42.3)	1147 (43.0)	374 (40.3)	< .05
51. Diabetes Mellitus (Tratamiento insulínico)	611 (17.0)	475 (17.8)	136 (14.7)	< .05
52. Hipertensión arterial	2344 (65.2)	1773 (66.5)	571 (61.5)	< .05
53. Hipertrofia ventricular izquierda	1799 (50.0)	1240 (46.5)	371 (40.2)	< .01
54. Dislipemia	1416 (38.0)	1084 (38.8)	332 (35.8)	< .05
55. LDL > 130 mg/dL	1293 (36.0)	975 (36.6)	318 (34.3)	< .05
56. LDL > 100 mg/dL	791 (22.0)	616 (23.1)	175 (18.9)	< .05
57. Tabaquismo				< .05
Activo	971 (27.0)	749 (28.1)	222 (23.9)	
Ex-fumador	940 (26.2)	685 (25.7)	255 (27.5)	
Nunca	1683 (46.8)	1232 (46.2)	451 (48.6)	
58. IMC (media +/- DE), Kg/m ²	32.3 +/- 4.1	32.3 +/- 4.0	32.3 +/- 4.4	.804
IMC > 30 Kg/m ²	2347 (65.3)	1706 (64.0)	641 (69.1)	< .05
IMC < 18 Kg/m ²	125 (3.5)	88 (3.3)	37 (4.0)	.665
59. EPOC	756 (21.0)	547 (20.5)	209 (22.5)	.155
60. Hepatopatía crónica	130 (3.6)	104 (3.9)	26 (2.8)	.604
61. FGe, (media +/- DE), mL/min	62 +/- 32	60 +/- 33	63 +/- 33	< .05
Insuficiencia renal crónica, (FGe < 60 mL/min)	737 (20.5)	528 (19.8)	209 (22.5)	< .05
62. Diálisis	62 (1.7)	43 (1.6)	19 (2.1)	< .05
63. Demencia	121 (3.4)	85 (3.2)	36 (3.9)	.109
64. Enfermedad mental	75 (2.1)	61 (2.3)	14 (1.5)	< .05
65. Hemoglobina, (media +/- DE), g/dL	12.2 +/- 2.0	12.0 +/- 2.2	12.4 +/- 2.1	.551
Anemia				.217
Mujeres, (Hemoglobina < 12 g/dL)	853 (23.7)	629 (23.6)	224 (24.1)	
Hombres, (Hemoglobina < 13 g/dL)	312 (8.7)	229 (8.6)	83 (8.9)	
Hemoglobina < 10 g/dL	354 (9.8)	259 (9.7)	95 (10.2)	
66. Sodio, (media +/- DE), mEq/L	139.1 +/- 11	137.3 +/- 12	139.7 +/- 13	.102
Sodio < 135 mEq/L	226 (6.3)	163 (6.1)	63 (6.8)	.211
67. Potasio, (media +/- DE), mEq/L	4.0 +/- 0.4	3.9 +/- 0.5	4.1 +/- 0.4	.276
Potasio > 5.5 mEq/L	349 (9.7)	256 (9.6)	92 (9.9)	.704
68. Neoplasia maligna	471 (13.1)	347 (13.0)	124 (13.4)	.402
69. Hipertiroidismo	116 (3.2)	80 (3.0)	36 (3.9)	.091
70. Hipotiroidismo	408 (11.3)	299 (11.2)	109 (11.7)	.245
71. Índice de Charlson, (media +/- DE)	3.0 +/- 1.0	3.3 +/- 1.0	2.6 +/- 0.8	< .05
72. > 2 Comorbilidades, No (%)	1851 (77.3)	2095 (78.6)	682 (73.5)	< .05
73. Mujeres	1183 (49.4)	1333 (50.0)	442 (47.6)	
74. Hombres	668 (27.9)	762 (28.6)	240 (25.9)	
75. Lugar de seguimiento, No (%)				.673
Cardiología	417 (11.6)	307 (11.5)	110 (11.9)	
Medicina Interna	2534 (70.5)	1873 (70.2)	662 (71.3)	
Atención primaria +/- Atención especializada	643 (17.9)	486 (18.3)	156 (16.8)	
Seguimiento, (media +/- DE), meses	93.5 +/- 27.6	95.8 +/- 32.6	66.7 +/- 17.6	< .01
Hospitalizaciones, No. (media +/- DE)	54.3 +/- 11.0	52.4 +/- 15.8	63.8 +/- 18.5	< .01
Reingreso en <= 30 días, No (%)	420 (11.7)	272 (10.2)	148 (16.0)	< .01
Visitas, No (media +/- DE)	65.3 +/- 29.1	64.2 +/- 28.3	67.7 +/- 30.2	< .05
Programadas	55.4 +/- 22.5	54.4 +/- 25.3	57.7 +/- 26.5	< .05
No programadas/Urgencias	9.9 +/- 2.1	9.8 +/- 1.6	10.0 +/- 1.9	.673

AVC/AIT. Accidente vascular cerebral/Accidente isquémico transitorio. **BRAs.** Bloqueantes de receptores de angiotensina. **E'.** Onda de desplazamiento miocárdico diastólico precoz. **E/A.** Relación de velocidades E y A. **E/E'.** Relación entre ondas E y E'. **EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **FEVI.** Fracción de eyección ventricular izquierda. **FGe.** Filtrado glomerular estimado. **IAM.** Infarto agudo de miocardio. **IC.** Insuficiencia cardíaca. **ICFEp.** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. **IECAs.** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina **IMC.** Índice de masa corporal (Kg/m^2). **IVST.** Grosor del septo interventricular. **LAD.** Diámetro de la auricular izquierda. **LVDD.** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **LVMI.** Índice de masa ventricular izquierda. **LVSD.** Diámetros sistólico del ventrículo izquierdo. **NYHA.** New York Heart Association. **PAP.** Presión arterial pulmonar sistólica. **PWT.** Grosor de la pared posterior. **rEpo.** Eritropoyetina humana recombinante.

a. Los números indican el número de cada variable incluida para el cálculo de los propensity scores. Las variables no numeradas se muestran para mayor información, pero no se incluyeron en el cálculo de los propensity scores.

b. *P* para la diferencia entre grupos, usando tests *t* para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

Tabla 2. Características de los pacientes con ICfEp antes del emparejamiento.

Variable ^a	Total (n = 1199)	BRA (n = 271)	No-BRA/IECA (n = 928)	P ^b
1. Edad, (media +/- DE), años	72.5 +/- 6.9	73.3 +/- 6.4	71.8 +/- 7.9	< .05
Mujeres	73.7 +/- 6.0	73.7 +/- 5.8	73.1 +/- 6.1	
Hombres	70.8 +/- 6.2	73.0 +/- 5.6	70.1 +/- 6.1	
2. Sexo, No (%)				< .01
Mujeres	826 (68.9)	175 (64.6)	651 (70.2)	
Hombres	373 (31.1)	96 (35.4)	277 (29.8)	
3. Nivel educativo, No. (%)				.047
Estudios superiores/universitarios	156 (13.0)	33 (12.2)	123 (13.3)	
Estudios secundarios	433 (36.1)	101 (37.3)	332 (35.8)	
Estudios primarios/básicos	489 (40.8)	116 (42.8)	373 (40.2)	
Sin estudios	121 (10.1)	22 (8.3)	99 (10.7)	
4. Estado marital, No. (%)				.137
Casado/Cohabitando	475 (39.6)	103 (38.0)	372 (40.1)	
Soltero(a)/Divorciado(a)/Viudo(a)	724 (60.4)	168 (62.0)	556 (59.9)	
5. Estado social, No. (%)				.216
Vive en compañía	871 (72.6)	195 (71.9)	676 (72.8)	
Vive en soledad	247 (20.6)	55 (20.4)	192 (20.7)	
Institucionalizado(a)	81 (6.8)	21 (7.7)	60 (6.5)	
6. Dependiente				.055
Si	135 (11.3)	33 (12.0)	102 (11.0)	
No	986 (88.7)	160 (88.0)	826 (89.0)	
7. Estado laboral, No. (%)				.616
Activo(a)	274 (22.9)	62 (22.7)	212 (22.8)	
Desempleo/Jubilación	925 (77.1)	209 (77.3)	716 (77.2)	
8. Número de hijos, No (%)				.319
0	145 (12.1)	40 (14.9)	105 (11.3)	
1	247 (20.6)	57 (21.0)	190 (20.5)	
>= 2	807 (67.3)	174 (64.1)	633 (68.2)	
9. Ingresos anuales, (Euros), No (%)				.469
< 14,000	295 (24.6)	69 (25.3)	226 (24.4)	
14,001 – 20,999	328 (27.4)	76 (28.1)	252 (27.2)	
21,000 – 27,999	318 (26.5)	74 (27.3)	244 (26.2)	
> 28,000	258 (20.1)	52 (19.3)	206 (22.2)	
10. Lugar de diagnóstico de la IC, No (%)				.775
Comunidad	1077 (89.8)	244 (90.1)	833 (89.8)	
Hospitalización/Urgencias	122 (10.2)	27 (9.9)	95 (10.2)	
11. Etiología de la IC, No. (%)				< .01
Isquémica (Angina or IAM)	319 (26.6)	106 (39.0)	213 (23.0)	< .01
Hipertensión arterial	765 (63.8)	178 (65.6)	587 (63.3)	.044
Valvular	237 (19.8)	171 (6.3)	66 (7.1)	.311
Otra	73 (6.1)	16 (6.0)	57 (6.1)	.788
Isquémica + Hipertensión arterial	310 (25.9)	79 (29.1)	231 (24.9)	.023

Tabla 2 cont. Características de los pacientes con ICfEp antes del emparejamiento.

Variable ^a	Total (n = 1199)	BRA (n = 271)	No-BRA/IECA (n = 928)	P ^b
Tratamiento, No (%)				
12. Antagonistas de aldosterona	161 (13.4)	41 (15.0)	120 (12.9)	.044
13. Amiodarona	295 (24.6)	67 (24.6)	228 (24.6)	.787
14. Antiagregantes	652 (54.4)	146 (54.0)	506 (54.5)	.819
15. Anticoagulantes	386 (32.2)	83 (30.5)	303 (32.7)	.673
16. β-Bloqueantes	469 (39.1)	107 (39.3)	362 (39.0)	.889
17. Antagonistas del calcio	408 (34.0)	100 (37.0)	308 (33.2)	.024
18. Digoxina	356 (29.7)	79 (29.0)	277 (29.9)	.475
19. Diuréticos	1179 (98.3)	266 (98.0)	913 (98.4)	.733
20. Nitratos	334 (27.9)	76 (28.1)	258 (27.8)	.766
21. Otros vasodilatadores	45 (3.8)	8 (3.0)	37 (4.0)	.046
22. rEpo	77 (6.4)	20 (7.3)	57 (6.1)	.060
23. Estatinas	833 (69.5)	187 (69.0)	646 (69.6)	.228
Clinical Signs, No. (%)				
24. Frecuencia cardíaca (media +/- DE), latidos/min	74.3 +/- 10.8	73.8 +/- 10.7	74.6 +/- 11.0	.114
Presión arterial (media +/- DE), mm Hg				
Sistólica	132.3 +/- 16.2	131.5 +/- 16.2	132.7 +/- 16.3	.076
Diastólica	72.1 +/- 10.3	71.3 +/- 10.0	73.0 +/- 9.9	.109
25. Presión arterial media	92.4 +/- 12.1	92.0 +/- 12.8	93.5 +/- 13.0	.226
26. Presión de pulso	60.2 +/- 13.2	60.2 +/- 13.6	59.7 +/- 13.0	.115
27. Congestión vascular	381 (31.8)	87 (32.0)	294 (31.7)	.221
28. Estertores	418 (34.9)	95 (35.0)	323 (34.8)	.405
29. Clase funcional NYHA				.309
I	244 (20.4)	57 (20.9)	187 (20.2)	
II	545 (45.5)	121 (45.1)	424 (45.7)	
III	303 (25.3)	69 (25.3)	234 (25.2)	
IV	107 (8.9)	24 (8.7)	83 (8.9)	
Signos radiológicos, No (%)				
30. Cardiomegalia	259 (21.6)	59 (21.8)	200 (21.5)	.789
31. Edema intersticial	335 (27.9)	75 (27.7)	260 (28.0)	.906
32. Edema alveolar	236 (19.7)	51 (19.0)	185 (19.9)	.688
33. Derrame pleural	299 (24.9)	63 (23.2)	236 (25.4)	.305
ECG, No (%)				
34. Ritmo sinusal	708 (59.0)	160 (59.0)	548 (59.1)	.876
35. Fibrilación/Flutter auricular	433 (36.1)	98 (36.0)	335 (36.1)	.904
36. Ritmo de marcapasos	77 (6.4)	16 (5.8)	61 (6.6)	.785
37. Ondas Q patológicas	233 (19.4)	51 (19.0)	182 (19.6)	.774
38. Bloqueo de rama izquierda	75 (6.3)	17 (6.2)	58 (6.3)	.806
Ecocardiografía, (media +/- DE)				
39. FEVI, %	58.5 +/- 3.1	58.6 +/- 2.8	58.5 +/- 3.2	.871
LVDD, mm	48.2 +/- 8.1	48.3 +/- 8.2	48.2 +/- 8.0	.866
LVSD, mm	32.1 +/- 5.9	32.2 +/- 6.0	32.0 +/- 5.8	.894
LVMI, g/m ²	145.6 +/- 16.0	145.5 +/- 16.1	145.6 +/- 16.2	.918
40. LAD, mm	41.5 +/- 4.8	41.6 +/- 4.9	41.5 +/- 4.7	.974
IVST, mm	14.0 +/- 2.1	14.0 +/- 2.0	14.1 +/- 2.2	.881
PWT, mm	13.1 +/- 2.4	13.1 +/- 2.3	13.2 +/- 2.5	.916
E/A	0.85 +/- 0.30	0.85 +/- 0.31	0.86 +/- 0.29	.902
E', cm/s	8.0 +/- 2.6	8.1 +/- 2.5	8.0 +/- 2.7	.876
41. PAP, mm Hg	23.1 +/- 9.1	23.2 +/- 9.2	23.1 +/- 9.0	.862

Tabla 2 cont. Características de los pacientes con ICFEp antes del emparejamiento.

Variable ^a	Total (n = 1199)	BRA (n = 271)	No-BRA/IECA (n = 928)	P ^b
Comorbilidad, No (%)				
42. Angina	287 (23.9)	73 (27.1)	214 (23.1)	< .01
43. IAM	100 (8.3)	31 (11.6)	69 (7.4)	< .01
44. Intervencionismo coronario	112 (9.3)	31 (11.6)	81 (8.7)	< .01
Percutaneo	77 (6.4)	24 (8.8)	53 (5.7)	.012
Bypass	29 (2.4)	11 (3.9)	18 (1.9)	< .01
45. Estenosis aórtica	44 (3.7)	11 (4.1)	33 (3.6)	.476
46. Cirugía valvular aórtica	16 (2.0)	6 (2.2)	18 (1.9)	.893
47. Cirugía valvular mitral	8 (0.6)	2 (0.7)	6 (0.6)	.905
48. AVC/AIT	90 (7.5)	22 (8.3)	68 (7.3)	.689
49. Isquemia periférica	121 (10.1)	34 (12.7)	87 (9.4)	< .05
50. Diabetes Mellitus	491 (41.0)	117 (43.1)	374 (40.3)	< .05
51. Diabetes Mellitus (Tratamiento insulínico)	184 (15.3)	48 (17.7)	136 (14.7)	< .05
52. Hipertensión arterial	740 (61.7)	169 (62.3)	571 (61.5)	< .05
53. Hipertrofia ventricular izquierda	732 (61.1)	173 (63.8)	559 (60.2)	< .01
54. Dislipemia	437 (36.4)	105 (38.7)	332 (35.8)	.066
55. LDL > 130 mg/dL	408 (34.0)	90 (33.1)	318 (34.3)	.035
56. LDL > 100 mg/dL	238 (19.8)	63 (23.1)	175 (18.9)	.024
57. Tabaquismo				< .05
Activo	298 (24.9)	76 (28.1)	222 (23.9)	
Ex-fumador	325 (27.1)	70 (25.7)	255 (27.5)	
Nunca	576 (48.0)	125 (46.2)	451 (48.6)	
58. IMC (media +/- DE), Kg/m ²	32.2 +/- 4.1	32.3 +/- 4.0	32.3 +/- 4.4	.909
IMC > 30 Kg/m ²	814 (67.9)	173 (64.0)	641 (69.1)	.014
IMC < 18 Kg/m ²	46 (3.8)	9 (3.3)	37 (4.0)	.063
59. EPOC	265 (22.1)	56 (20.5)	209 (22.5)	.071
60. Hepatopatía crónica	37 (3.1)	11 (3.9)	26 (2.8)	.080
61. FGe, (media +/- DE), mL/min	62 +/- 34	60 +/- 33	63 +/- 33	.043
Insuficiencia renal crónica, (FGe < 60 mL/min)	272 (22.7)	63 (23.2)	209 (22.5)	.045
62. Diálisis	23 (1.9)	4 (1.6)	19 (2.1)	.105
63. Demencia	45 (3.8)	9 (3.2)	36 (3.9)	.117
64. Enfermedad mental	20 (1.7)	6 (2.3)	14 (1.5)	.033
65. Hemoglobina, (media +/- DE), g/dL	12.3 +/- 2.0	12.0 +/- 2.2	12.4 +/- 2.1	.751
Anemia				.214
Mujeres, (Hemoglobina < 12 g/dL)	288 (24.0)	64 (23.6)	224 (24.1)	
Hombres, (Hemoglobina < 13 g/dL)	106 (8.8)	23 (8.6)	83 (8.9)	
Hemoglobina < 10 g/dL	121 (10.1)	26 (9.7)	95 (10.2)	
66. Sodio, (media +/- DE), mEq/L	139.2 +/- 11	137.3 +/- 12	139.7 +/- 13	.042
Sodio < 135 mEq/L	81 (6.8)	18 (6.7)	63 (6.8)	.786
67. Potasio, (media +/- DE), mEq/L	4.0 +/- 0.4	3.9 +/- 0.5	4.1 +/- 0.4	.778
Potasio > 5.5 mEq/L	119 (9.9)	27 (9.9)	92 (9.9)	.913
68. Neoplasia maligna	161 (13.4)	37 (13.6)	124 (13.4)	.674
69. Hipertiroidismo	44 (3.7)	8 (3.0)	36 (3.9)	.036
70. Hipotiroidismo	141 (11.8)	32 (11.8)	109 (11.7)	.877
71. Índice de Charlson, (media +/- DE)	2.9 +/- 0.9	3.3 +/- 1.0	2.6 +/- 0.8	.039
72. > 2 Comorbilidades, No (%)	895 (74.6)	213 (78.6)	682 (73.5)	< .05
73. Mujeres	578 (48.2)	136 (50.3)	442 (47.6)	
74. Hombres	317 (26.4)	77 (28.3)	240 (25.9)	
75. Lugar de seguimiento, No (%)				.067
Cardiología	143 (11.9)	33 (12.1)	110 (11.8)	
Medicina Interna	852 (71.1)	190 (70.2)	662 (71.4)	
Atención primaria +/- Atención especializada	204 (17.0)	48 (17.7)	156 (16.8)	
Seguimiento, (media +/- DE), meses	71.4 +/- 21.6	85.9 +/- 26.4	66.7 +/- 17.6	< .01
Hospitalizaciones, No. (media +/- DE)	60.1 +/- 17.5	57.5 +/- 16.3	63.8 +/- 18.5	< .01
Reingreso en <= 30 días, No (%)	183 (15.3)	35 (13.0)	148 (16.0)	< .01
Visitas, No (media +/- DE)	67.2 +/- 30.7	66.1 +/- 30.0	67.7 +/- 30.2	.245
Programadas	56.4 +/- 25.5	55.8 +/- 25.6	57.7 +/- 26.5	.187
No programadas/Urgencias	10.1 +/- 2.1	10.3 +/- 1.8	10.0 +/- 1.9	.921

AVC/AIT. Accidente vascular cerebral/Accidente isquémico transitorio. **BRAs.** Bloqueantes de receptores de angiotensina. **E'.** Onda de desplazamiento miocárdico diastólico precoz. **E/A.** Relación de velocidades E y A. **E/E'.** Relación entre ondas E y E'. **EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **FEVI.** Fracción de eyección ventricular izquierda. **FGe.** Filtrado glomerular estimado. **IAM.** Infarto agudo de miocardio. **IC.** Insuficiencia cardíaca. **ICFep.** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. **IECAss.** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina **IMC.** Índice de masa corporal (Kg/m^2). **IVST.** Grosor del septo interventricular. **LAD.** Diámetro de la auricular izquierda. **LVDD.** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **LVMi.** Índice de masa ventricular izquierda. **LVSD.** Diámetros sistólico del ventrículo izquierdo.. **NYHA.** New York Heart Association. **PAP.** Presión arterial pulmonar sistólica. **PWT.** Grosor de la pared posterior. **rEpo.** Eritropoyetina humana recombinante.

a. Los números indican el número de cada variable incluida para el cálculo de los propensity scores. Las variables no numeradas se muestran para mayor información, pero no se incluyeron en el cálculo de los propensity scores.

b. **P** para la diferencia entre grupos, usando tests t para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

Tabla 3. Características de los pacientes con ICFEp antes del emparejamiento

Variable ^a	Total (n = 3865)	IECA/BRA (n = 2937)	No-IECA/BRA (n = 928)	P ^b
1. Edad, (media +/- DE), años	72.5 +/- 6.9	73.0 +/- 6.4	71.8 +/- 7.9	< .05
Mujeres	73.8 +/- 5.9	73.9 +/- 5.8	73.1 +/- 6.1	
Hombres	70.8 +/- 6.2	71.9 +/- 5.8	70.1 +/- 6.1	
2. Sexo, No (%)				< .01
Mujeres	2554 (66.1)	1903 (64.8)	651 (70.2)	
Hombres	1310 (33.9)	1033 (35.2)	277 (29.8)	
3. Nivel educativo, No. (%)				.210
Estudios superiores/universitarios	501 (13.0)	378 (12.9)	123 (13.3)	
Estudios secundarios	1392 (36.0)	1060 (36.1)	332 (35.7)	
Estudios primarios/básicos	1584 (41.0)	1210 (41.2)	374 (40.3)	
Sin estudios	387 (10.0)	288 (9.8)	99 (10.7)	
4. Estado marital, No. (%)				.235
Casado/Cohabitando	1461 (37.8)	1089 (37.1)	372 (40.1)	
Soltero(a)/Divorciado(a)/Viudo(a)	2403 (62.2)	1847 (62.9)	556 (59.9)	
5. Estado social, No. (%)				.318
Vive en compañía	2790 (72.2)	2114 (72.0)	676 (72.8)	
Vive en soledad	800 (20.7)	608 (20.7)	192 (20.7)	
Institucionalizado(a)	274 (7.1)	214 (7.3)	60 (6.5)	
6. Dependiente				.268
Si	440 (11.4)	338 (11.5)	102 (11.0)	
No	3424 (88.6)	2598 (88.5)	826 (89.0)	
7. Estado laboral, No. (%)				.132
Activo(a)	858 (22.2)	646 (22.0)	212 (22.8)	
Desempleo/Jubilación	3006 (77.8)	2290 (78.0)	716 (77.2)	
8. Número de hijos, No (%)				.032
0	522 (13.5)	417 (14.2)	105 (11.3)	
1	780 (20.1)	590 (20.1)	190 (20.5)	
>= 2	2562 (65.1)	1929 (65.7)	633 (68.2)	
9. Ingresos anuales, (Euros), No (%)				.107
< 14,000	969 (25.1)	743 (25.3)	226 (24.4)	
14,001 – 20,999	1074 (27.8)	822 (28.0)	252 (27.3)	.507
21,000 – 27,999	1045 (27.0)	801 (27.3)	244 (26.3)	
> 28,000	776 (20.1)	570 (19.4)	206 (22.2)	
10. Lugar de diagnóstico de la IC, No (%)				.764
Comunidad	3484 (90.2)	2651 (90.3)	833 (89.8)	
Hospitalización/Urgencias	380 (9.8)	285 (9.7)	95 (10.2)	
11. Etiología de la IC, No. (%)				.003
Isquémica (Angina or IAM)	1390 (36.0)	1177 (40.1)	213 (23.0)	.301
Hipertensión arterial	2510 (65.0)	1923 (65.5)	587 (63.3)	.106
Valvular	251 (6.5)	185 (6.3)	66 (7.1)	.893
Otra	233 (6.0)	176 (6.0)	57 (6.1)	< .05
Isquémica + Hipertensión arterial	1082 (28.0)	851 (29.0)	231 (24.9)	

Tabla 3 cont. Características de los pacientes con ICFEp antes del emparejamiento

Variable ^a	Total (n = 3865)	IECA/BRA (n = 2937)	No-IECA/BRA (n = 928)	P ^b
Tratamiento, No (%)				
12. Antagonistas de aldosterona	560 (14.5)	440 (15.0)	120 (12.9)	.041
13. Amiodarona	927 (24.0)	699 (23.8)	228 (24.6)	.407
14. Antiagregantes	2086 (54.0)	1580 (53.8)	506 (54.5)	.512
15. Anticoagulantes	1198 (31.0)	895 (30.5)	303 (32.7)	.884
16. β-Bloqueantes	1489 (38.5)	1127 (38.4)	362 (39.0)	.667
17. Antagonistas del calcio	1391 (36.0)	1083 (36.9)	308 (33.2)	.037
18. Digoxina	1120 (29.0)	843 (28.7)	277 (29.9)	.206
19. Diuréticos	3767 (97.5)	2854 (97.2)	913 (98.4)	.225
20. Nitratos	1004 (26.0)	746 (25.4)	258 (27.8)	.041
21. Otros vasodilatadores	113 (2.9)	76 (2.6)	37 (4.0)	.016
22. rEpo	271 (7.0)	214 (7.3)	57 (6.1)	.046
23. Estatinas	2666 (69.0)	2020 (68.8)	646 (69.6)	.211
Clinical Signs, No. (%)				
24. Frecuencia cardíaca (media +/- DE), latidos/min	74.6 +/- 10.8	74.6 +/- 10.8	74.6 +/- 11.0	.906
Presión arterial (media +/- DE), mm Hg				
Sistólica	132.3 +/- 16.2	131.5 +/- 16.2	132.7 +/- 16.3	<.05
Diastólica	72.1 +/- 10.3	71.3 +/- 10.0	73.0 +/- 9.9	<.05
25. Presión arterial media	92.4 +/- 12.1	92.0 +/- 12.8	93.5 +/- 13.0	.226
26. Presión de pulso	60.2 +/- 13.2	60.2 +/- 13.6	59.7 +/- 13.0	.215
27. Congestión vascular	1198 (31.0)	904 (30.8)	294 (31.7)	.221
28. Estertores	1315 (34.0)	992 (33.8)	323 (34.8)	.405
29. Clase funcional NYHA				.197
I	774 (20.0)	587 (20.0)	187 (20.2)	
II	1775 (46.0)	1351 (46.0)	424 (45.7)	
III	1006 (26.0)	772 (26.3)	234 (25.2)	
IV	309 (8.0)	226 (7.7)	83 (8.9)	
Signos radiológicos, No (%)				
30. Cardiomegalia	811 (21.0)	611 (20.8)	200 (21.5)	.060
31. Edema intersticial	1044 (27.0)	784 (26.7)	260 (28.0)	
32. Edema alveolar	734 (19.0)	549 (18.7)	185 (19.9)	
33. Derrame pleural	888 (23.0)	652 (22.2)	236 (25.4)	
ECG, No (%)				
34. Ritmo sinusal	2242 (58.0)	1694 (57.7)	548 (59.1)	.273
35. Fibrilación/Flutter auricular	1357 (35.1)	1022 (34.8)	335 (36.1)	
36. Ritmo de marcapasos	231 (6.0)	170 (5.8)	61 (6.6)	
37. Ondas Q patológicas	734 (19.0)	552 (18.8)	182 (19.6)	
38. Bloqueo de rama izquierda	222 (5.8)	164 (5.6)	58 (6.3)	
Ecocardiografía, (media +/- DE)				
39. FEVI, %	58.6 +/- 3.1	58.6 +/- 2.8	58.5 +/- 3.2	.076
LVDD, mm	48.2 +/- 8.1	48.3 +/- 8.2	48.2 +/- 8.0	.074
LVSD, mm	32.1 +/- 5.9	32.2 +/- 6.0	32.0 +/- 5.8	.268
LVMI, g/m ²	145.6 +/- 16.0	145.5 +/- 16.1	145.6 +/- 16.2	.573
40. LAD, mm	41.5 +/- 4.8	41.6 +/- 4.9	41.5 +/- 4.7	.495
IVST, mm	14.0 +/- 2.1	14.0 +/- 2.0	14.1 +/- 2.2	.547
PWT, mm	13.1 +/- 2.4	13.1 +/- 2.3	13.2 +/- 2.5	.463
E/A	0.85 +/- 0.30	0.85 +/- 0.31	0.86 +/- 0.29	.706
E', cm/s	8.0 +/- 2.6	8.1 +/- 2.5	8.0 +/- 2.7	.199
41. PAP, mm Hg	23.0 +/- 9.1	23.2 +/- 9.2	23.1 +/- 9.0	.479

Tabla 3 cont. Características de los pacientes con ICFEp antes del emparejamiento

Variable ^a	Total (n = 3865)	IECA/BRA (n = 2937)	No-IECA/BRA (n = 928)	P ^b
Comorbilidad, No (%)				
42. Angina	1004 (26.0)	790 (26.9)	214 (23.1)	<.01
43. IAM	410 (10.6)	341 (11.6)	69 (7.4)	<.01
44. Intervencionismo coronario	348 (9.0)	267 (9.1)	81 (8.7)	<.01
Percutaneo	276 (7.1)	223 (7.6)	53 (5.7)	<.01
Bypass	74 (1.9)	56 (1.9)	18 (1.9)	.680
45. Estenosis aórtica	150 (3.9)	117 (4.0)	33 (3.6)	.883
46. Cirugía valvular aórtica	86 (2.2)	68 (2.3)	18 (1.9)	.772
47. Cirugía valvular mitral	24 (0.6)	18 (0.6)	6 (0.6)	.902
48. AVC/AIT	309 (8.0)	241 (8.2)	68 (7.3)	.678
49. Isquemia periférica	463 (12.0)	376 (12.8)	87 (9.4)	<.05
50. Diabetes Mellitus	1639 (42.4)	1265 (43.1)	374 (40.3)	<.05
51. Diabetes Mellitus (Tratamiento insulínico)	656 (17.0)	520 (17.7)	136 (14.7)	<.05
52. Hipertensión arterial	2521 (65.2)	1950 (66.4)	571 (61.5)	<.05
53. Hipertrofia ventricular izquierda	1933 (50.0)	1374 (46.8)	559 (60.2)	<.01
54. Dislipemia	1468 (38.0)	1136 (38.7)	332 (35.8)	<.05
55. LDL > 130 mg/dL	1390 (36.0)	1072 (36.5)	318 (34.3)	<.05
56. LDL > 100 mg/dL	850 (22.0)	675 (23.0)	175 (18.9)	<.05
57. Tabaquismo				<.05
Activo	1045 (27.0)	823 (28.0)	222 (23.9)	
Ex-fumador	1012 (26.2)	757 (25.8)	255 (27.5)	
Nunca	1807 (46.8)	1356 (46.2)	451 (48.6)	
58. IMC (media +/- DE), Kg/m ²	32.2 +/- 4.1	32.3 +/- 4.0	32.3 +/- 4.4	.804
IMC > 30 Kg/m ²	2523 (65.3)	1882 (64.1)	641 (69.1)	.704
IMC < 18 Kg/m ²	134 (3.5)	97 (3.3)	37 (4.0)	.665
59. EPOC	811 (21.0)	602 (20.5)	209 (22.5)	<.05
60. Hepatopatía crónica	141 (3.6)	115 (3.9)	26 (2.8)	.604
61. FGe, (media +/- DE), mL/min	63 +/- 32	60 +/- 33	63 +/- 33	<.05
Insuficiencia renal crónica, (FGe < 60 mL/min)	782 (20.2)	573 (19.5)	209 (22.5)	<.05
62. Diálisis	60 (1.6)	47 (1.6)	13 (2.1)	.263
63. Demencia	121 (3.2)	97 (3.3)	24 (3.9)	.109
64. Enfermedad mental	77 (2.0)	68 (2.3)	9 (1.5)	.113
65. Hemoglobina, (media +/- DE), g/dL	12.3 +/- 2.0	12.0 +/- 2.2	12.4 +/- 2.1	.551
Anemia				.192
Mujeres, (Hemoglobina < 12 g/dL)	917 (23.7)	693 (23.6)	224 (24.1)	
Hombres, (Hemoglobina < 13 g/dL)	324 (8.4)	241 (8.2)	83 (8.9)	
Hemoglobina < 10 g/dL	380 (9.8)	285 (9.7)	95 (10.2)	
66. Sodio, (media +/- DE), mEq/L	139.2 +/- 11	137.3 +/- 12	139.7 +/- 13	.102
Sodio < 135 mEq/L	242 (6.3)	179 (6.1)	63 (6.8)	.211
67. Potasio, (media +/- DE), mEq/L	4.0 +/- 0.4	3.9 +/- 0.5	4.1 +/- 0.4	.276
Potasio > 5.5 mEq/L	377 (9.8)	285 (9.7)	92 (9.9)	.704
68. Neoplasia maligna	506 (13.1)	382 (13.0)	124 (13.4)	.402
69. Hipertiroidismo	124 (3.2)	88 (3.0)	36 (3.9)	.173
70. Hipotiroidismo	438 (11.3)	329 (11.2)	109 (11.7)	.245
71. Índice de Charlson, (media +/- DE)	2.9 +/- 0.9	3.3 +/- 1.0	2.6 +/- 0.8	<.05
72. > 2 Comorbilidades, No (%)	2987 (77.3)	2305 (78.5)	682 (73.5)	<.05
73. Mujeres	1907 (49.4)	1465 (49.9)	442 (47.6)	
74. Hombres	1077 (27.9)	837 (28.5)	240 (25.9)	
75. Lugar de seguimiento, No (%)				.658
Cardiología	448 (11.6)	338 (11.5)	110 (11.9)	
Medicina Interna	2723 (70.5)	2061 (70.2)	662 (71.3)	
Atención primaria +/- Atención especializada	690 (17.9)	534 (18.2)	156 (16.8)	
Seguimiento, (media +/- DE), meses	95.3 +/- 33.0	92.4 +/- 30.3	66.7 +/- 17.6	<.01
Hospitalizaciones, No. (media +/- DE)	57.0 +/- 18.3	55.8 +/- 16.2	63.8 +/- 18.5	<.01
Reingreso en <= 30 días, No (%)	468 (12.1)	320 (10.9)	148 (16.0)	<.01
Visitas, No (media +/- DE)	66.4 +/- 30.3	65.6 +/- 29.2	67.7 +/- 30.2	.216
Programadas	54.6 +/- 25.8	55.5 +/- 26.1	57.7 +/- 26.5	.338
No programadas/Urgencias	10.0 +/- 1.7	10.1 +/- 1.7	10.0 +/- 1.9	.797

AVC/AIT. Accidente vascular cerebral/Accidente isquémico transitorio. **BRAs.** Bloqueantes de receptores de angiotensina. **E'.** Onda de desplazamiento miocárdico diastólico precoz. **E/A.** Relación de velocidades E y A. **E/E'.** Relación entre ondas E y E'. **EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **FEVI.** Fracción de eyección ventricular izquierda. **FGe.** Filtrado glomerular estimado. **IAM.** Infarto agudo de miocardio. **IC.** Insuficiencia cardíaca. **ICFep.** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. **IECAss.** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina **IMC.** Índice de masa corporal (Kg/m^2). **IVST.** Grosor del septo interventricular. **LAD.** Diámetro de la auricular izquierda. **LVDD.** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **LVMI.** Índice de masa ventricular izquierda. **LVSD.** Diámetros sitólico del ventrículo izquierdo.. **NYHA.** New York Heart Association. **PAP.** Presión arterial pulmonar sistólica. **PWT.** Grosor de la pared posterior. **rEpo.** Eritropoyetina humana recombinante.

a. Los números indican el número de cada variable incluida para el cálculo de los propensity scores. Las variables no numeradas se muestran para mayor información, pero no se incluyeron en el cálculo de los propensity scores.

b. P para la diferencia entre grupos, usando tests t para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

Criterios de inclusión. Pacientes con ICFEp incidente, de al menos 14 años de edad y con residencia habitual en la comunidad de referencia.

Criterios de exclusión. Pacientes menores de 14 años o sin residencia habitual en la comunidad de referencia. Así mismo, se excluyeron pacientes con IC crónica previamente diagnosticada (no incidente).

Se excluyeron 161 pacientes (4,0%) por ser menores de 14 años, o por no tener su residencia habitual en la comunidad de referencia y, aquellos que no tenían al menos un EcoC válido. Estos 161 pacientes eran en su mayoría mujeres (98 pacientes, 60,9%), mayores y graves, muriendo antes de que se pudiera realizar una EcoC válida.

Variables del estudio.

Como **variables primarias** (dependientes, de resultados o, *outcomes*) se establecieron aquellas que valoran el pronóstico de la IC (mortalidad y morbilidad):

- Muerte por cualquier causa
- Muerte por causa cardiovascular
- Hospitalizaciones por cualquier causa
- Hospitalizaciones por causa cardiovascular
- Hospitalizaciones por empeoramiento de la IC
- Reingresos en 30 días por cualquier causa
- Reingresos en 30 días por causa cardiovascular
- Reingresos en 30 días por IC
- Visitas al hospital y al MAP (programadas y no programadas)

Como **variables secundarias** (independientes o co-variables) se han considerado las adecuadas para establecer las características clínicas, demográficas y socio-económicas de la población estudiada. Estas variables se presentan en la **Tablas 1 a 6**. La mayoría de ellas aparecen precedidas de un número, al haberse incorporado en los análisis estadísticos realizados.

Definición y registro de variables. Los pacientes se han incluido prospectivamente a partir del 1 de enero de 2001 y se han censurado al final del período de seguimiento, el 31 de diciembre de 2015.

Las **variables de resultado** son la muerte, por cualquier causa o por causa cardiovascular, las hospitalizaciones por IC y, las visitas por cualquier causa (programadas o urgentes). Se considera muerte cardiovascular cuando se produce por empeoramiento de la IC, un SCA, un AVC/AIT, Enfermedad arterial periférica o mesentérica, o Muerte súbita. Para confirmar la mortalidad y la morbilidad se monitorizan semanalmente las historias de los pacientes (hospital y médico de familia) durante el período de estudio. Los fallecimientos se identificaron en las bases de datos del médico de familia y del hospital (Urgencias y Hospitalización). Cuando la causa de la muerte no estaba clara, se contactaba con el facultativo que firmó el certificado de defunción. Los pacientes que ingresan por IC se han identificado mediante revisión semanal de la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-9-CM), aplicando los códigos previamente utilizados en otros estudios: 428, 402.01, 402.11, 425, 429.3, 514, 402.9, 404.01, 404.11, 404.90, 398, 416, y 429 (23). Cuando no era posible determinar el estado de salud de un paciente, se le contactaba telefónicamente.

Las **variables secundarias** registradas suministran información sobre: parámetros socio-demográficos y clínicos, pruebas solicitadas, tratamiento previo, diagnósticos definitivos, tratamientos prescritos, consultas externas programadas y urgentes y, hospitalizaciones (Tablas 1 a 6). Estos datos no sólo se obtuvieron a la inclusión del paciente, sino que se monitorizaron durante los 15 años de seguimiento. Además, se han registrado datos correspondientes a los 12 meses previos a la inclusión del paciente, cuando estos datos estaban disponibles (base de datos del HUPR y/o médicos de familia).

La función renal se clasificó según el filtrado glomerular estimado, empleando la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) que, se basa en los niveles séricos de creatinina (24). La comorbilidad se determinó mediante el índice de Charlson modificado (25). El ecocardiograma se analizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (26). El límite para considerar como normal la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en estudios previos ha sido muy variable, entre 40% y 50% (9-13). En nuestro estudio, hemos elegido el criterio habitualmente utilizado en estudios previos para definir la FEVI como normal, $FEVI \geq 50\%$ (22).

Se dispone de niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) en el 32% de la cohorte, principalmente en pacientes con obesidad y/o enfermedad pulmonar crónica, y sólo con finalidad diagnóstica, sin determinaciones durante el seguimiento.

Intervenciones: Tratamiento con IECAs o BRAs y, con otros medicamentos.

Se han incluido en el estudio pacientes con ICFEp incidente que comienzan tratamiento con ISRAs (IECAs o BRAs).

La mayoría de los pacientes tomaban enalapril (2213 pacientes, 83%), 373 recibían ramipril (14%) y los 80 pacientes restantes (3%) recibían otros IECAs (lisinopril, quinapril, perindopril, trandolapril). Las dosis medias de IECAs fueron 17.6 +/- 2.7 mg para enalapril y, 8.3 +/- 1.4 mg para ramipril.

271 pacientes iniciaron tratamiento con BRAs (7%), la mayoría recibían candesartan (103 pacientes, 38%), 68 pacientes (25%) recibían irbesartan, 59 pacientes (22%) tomaban losartan, y los restantes 41 pacientes (15%) recibieron otros BRAs (valsartan, telmisartan, olmesartan, eprosartan). Las dosis medias de BRAs fueron 21.5 +/- 2.7 mg para candesartan y, 237.4 +/- 20.4 mg para irbesartan.

Se ha considerado que el paciente tomaba ISRAs u otros medicamentos (Tablas 1 a 6) cuando iniciaron dicho tratamiento desde 120 días antes hasta 7 días después de la fecha de inclusión. Para monitorizar el cumplimiento del tratamiento con ISRAs u otros fármacos, se ha utilizado las bases de datos de prescripción de los médicos de familia y del HUPR. Cuando el paciente ingresaba por causa no fatal, el tiempo de hospitalización en días, se añadió al período de prescripción, ya que los pacientes no suelen tomar su propia medicación durante el período de ingreso.

Estimación de los coeficientes de propensión (*propensity scores*) y emparejamiento. Dado que había importantes diferencias entre las características basales de los pacientes tratados y no tratados con ISRAs, se han emparejado los pacientes empleando coeficientes de propensión (*propensity scores*). El coeficiente de propensión (*propensity score*) es la probabilidad condicional de recibir una exposición (p. ej: terapia con ISRAs) en función de un

conjunto de variables registradas. El coeficiente de propensión (*propensity score*) se utiliza para ajustar por el riesgo de selección de los estudios observacionales (no randomizados) (27). Se han estimado los coeficientes de propensión (*propensity scores*) para recibir tratamiento con IECAs o con BRAs aplicando un modelo de regresión logística multivariable no parsimonioso. En el modelo se incluyen como co-variables todas las características basales de los pacientes, mostradas en las Tablas 1 a 6. El modelo de coeficientes de propensión (*propensity scores*) discrimina bien entre pacientes tratados y no tratados con ISRAs, y se ajustó a los datos durante todos los pasos de los análisis de regresión (Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test $\chi^2 = 11.34$; $P = 0.10$, and c -statistic = 0.83). A continuación, se emparejan los pacientes tratados con ISRAs con los que no recibieron tratamiento con ISRAs, en virtud de la similitud de sus coeficientes de propensión (*propensity scores*) individuales. De esta manera, se han emparejado 1856 pacientes tratados con IECAs con 928 pacientes no tratados con IECAs ni con BRAs (emparejamiento 2/1) (**Tabla 4**), y también se han emparejado 271 pacientes tratados con BRAs con 813 pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs ni con BRAs (emparejamiento 1/3) (**Tabla 5**). Así mismo, se han emparejado 2784 pacientes tratados con IECAs o con BRAs con 928 pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs ni con BRAs (emparejamiento 3/1) (**Tabla 6**). De este modo, del total de pacientes incluidos en el estudio (3865 pacientes), se emparejaron 3712 pacientes en alguno de los grupos analizados (96,0%).

Se ha utilizado un algoritmo de emparejamiento que identificaba en primer lugar similitudes entre coeficientes de propensión (*propensity scores*) hasta el quinto decimal, obviando los pacientes ya emparejados en análisis ulteriores. Las diferencias residuales en las variables basales de los pacientes tratados y no

tratados tras el emparejamiento, se ha analizado estimando las diferencias absolutas estandarizadas (27). Las diferencias estandarizadas, expresadas como un porcentaje de la desviación estándar acumulada, cuantifican el sesgo en las medias o proporciones de las variables en los grupos de pacientes. Nuestro análisis del equilibrio entre variables tras el emparejamiento se ha basado en las diferencias estandarizadas. Antes del emparejamiento, el coeficiente de propensión (*propensity score*) medio para el grupo no tratado con IECAs ni con BRAs fue 0,17362, mientras que en el grupo tratado con IECAs fue 0,22186 y en el grupo tratado con BRAs fue 0,22237, lo cual arrojó una diferencia estandarizada del 30,7% y del 31,0%, respectivamente (t-test $p < 0,0001$ en ambos casos). Después del emparejamiento, el coeficiente de propensión (*propensity score*) medio para el grupo no tratado con IECAs ni con BRAs fue 0,21443, mientras que en el grupo tratado con IECAs fue 0,21449 (diferencia estandarizada 3,1%, t-test $p = 0,995$) y en el grupo tratado con BRAs fue 0,21439 (diferencia estandarizada 3,0%, t-test $p = 0,994$).

De los 3865 pacientes incluidos en el estudio, la mayoría han sido analizados en uno o más de los emparejamientos (3712 pacientes, 96%). Por tanto, sólo 153 pacientes de los incluidos en nuestro estudio no han sido analizados en ninguno de los emparejamientos (4%).

Análisis de los reingresos por IC. La mayoría de los estudios sobre IC en los que la variable de resultado (principal) es la hospitalización por IC se analizan aplicando modelos proporcionales de riesgo que tienen en consideración el tiempo hasta el primer evento (ingreso hospitalario por IC). Este tipo de análisis es subóptimo para una enfermedad crónica como la IC, ya que ignora información

relevante sobre las hospitalizaciones reiteradas (reingresos). Para tener en cuenta el impacto de las muertes en la incidencia de ingresos, se ha calculado la incidencia acumulada de ingresos por IC de cada grupo de pacientes (tratados vs. no tratados) mediante análisis no paramétrico de Gosh y Lin, (28). La tasa de hospitalizaciones por 100 pacientes-año de seguimiento se calculó según la distribución de Poisson (29). Esta tasa de hospitalización se modificó en función de la heterogeneidad (fragilidad/comorbilidad) de los pacientes en su riesgo de reingreso, usando el modelo binomial negativo (30). Así mismo, se analizaron los reingresos por IC usando el procedimiento de Anderson-Gill con estimador de varianza, el cual ajusta por heterogeneidad en las tasas de hospitalización entre pacientes (31).

Análisis estadístico de los resultados. Todos los análisis se han realizado utilizando el paquete estadístico SPSS v 17 (SSPS Inc, Chicago, IL). No se registraron pérdidas de pacientes inicialmente incluidos durante el seguimiento. En el análisis descriptivo, para comparar las características basales de los pacientes tratados con ISRAs con las de los pacientes no tratados con ISRAs antes del emparejamiento, se han usado test de chi-cuadrado y test *t* para muestras independientes, según procediera. Así mismo, para el análisis descriptivo de los grupos (tratamiento vs. no tratamiento con ISRAs) tras el emparejamiento, se han usado test de McNemar y test *t* para muestras apareadas, según procediera.

Para estimar la asociación entre la mortalidad o la morbilidad (hospitalizaciones y visitas) y el tratamiento con ISRAs se han utilizado análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y modelos de riesgo proporcional de Cox. Se ha confirmado la

asunción de riesgos proporcionales examinando visualmente las curvas log (menos log). Para describir el peso de la evidencia de nuestros resultados, se han realizado análisis de sensibilidad que, cuantifican el grado de sesgos ocultos que serían precisos para invalidar nuestras conclusiones principales (32).

Dado que ciertos pacientes en fases finales de su vida dejan de tomar la medicación y, con el fin de evitar una estimación optimista de los resultados del tratamiento, se ha realizado un análisis con intención de tratar, considerando que los pacientes que comenzaron tratamiento farmacológico han cumplido con el mismo hasta su muerte, independientemente que fallecieran o no en un período de hasta 180 días tras haber dejado de recoger sus prescripciones mensuales. Se ha realizado un segundo tipo de análisis incorporando estimaciones del tiempo de exposición al tratamiento (ISRAs y otros) cuando sucedía un evento (mortalidad, ingresos o visitas). Como quiera que, tanto los ISRAs (IECAs y BRAs) como otros medicamentos han demostrado beneficio en prevención secundaria, se construyeron modelos estratificados en los pacientes, según que en su inclusión en el estudio presentaran o no comorbilidades (Tablas 1 y 2).

Para evaluar el riesgo independiente asociado con cada una de las variables se empleó análisis multivariante, ajustando por la verosimilitud de recibir tratamiento con ISRAs usando coeficientes de propensión (*propensity scores*) continuo (27). En el modelo logístico de coeficientes de propensión (*propensity scores*) se consideran las variables mostradas en las Tablas 1 a 6. Se han identificado las variables con mayor poder predictivo mediante selección paso atrás, eliminando del modelo las variables con valor probabilístico $> 0,01$. Se combinaron las variables con poder predictivo significativo, añadiéndose co-variables previamente establecidas (siempre que éstas co-variables no hubieran sido incluidas previamente en el modelo). Estas co-variables fueron incluidas en virtud de, su

posible asociación teórica o en estudios previos con el pronóstico (25, 26, 33), o bien por considerarse clínicamente importantes para la predicción del pronóstico (mortalidad o morbilidad). En el análisis de las hospitalizaciones por IC y de las visitas, se ha aplicado una estimación variante en sándwich para el cálculo de los intervalos de confianza al 95%, la cual tiene en cuenta la reiteración de ingresos y/o visitas por parte del mismo paciente (34).

Normas éticas. El presente estudio se ha desarrollado con la aprobación de la Comisión de Ética, Investigación y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Puerto Real.

Financiación del estudio. El estudio se ha realizado con apoyo financiero de la Consejería de Innovación, Ciencia y Tecnología de la Junta de Andalucía, Grupo CTS-155.

Conflicto de intereses. El doctorando y el director de la Tesis no tienen conflicto de intereses.

RESULTADOS

Características de los pacientes. Se estudian 3865 adultos con insuficiencia cardíaca de nuevo diagnóstico (incidente) y fracción de eyección preservada, de los cuales 2667 (69,0%) comenzaron tratamiento con IECAs y 271 iniciaron tratamiento con BRAs (7%).

La **Tabla 1** muestra las características basales de los pacientes con ICfEp incidente que iniciaron tratamiento con IECAs (2667 pacientes), en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs, ni con BRAs (928 pacientes), antes del emparejamiento.

La **Tabla 2** muestra las características basales de los pacientes con ICfEp incidente que iniciaron tratamiento con BRAs (271 pacientes), en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs, ni con BRAs (928 pacientes), antes del emparejamiento.

La **Tabla 3** muestra las características basales de los pacientes con ICfEp incidente que iniciaron tratamiento con IECAs o con BRAs (2937 pacientes), en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs, ni con BRAs (928 pacientes), antes del emparejamiento.

Antes del emparejamiento, los pacientes que comenzaron tratamiento con IECAs (**Tabla 1**) o con BRAs (**Tabla 2**) tenían mayor edad, mayor prevalencia de ICfEp de etiología isquémica, y mayor carga de comorbilidad. Así mismo, antes del emparejamiento, los pacientes que iniciaron tratamiento con IECAs o con BRAs

tenían menor prevalencia de enfermedad renal crónica y recibían tratamiento con antagonistas de aldosterona y con antagonistas del calcio con mayor frecuencia. No hubo otras diferencias en las características socio-demográficas, clínicas y terapéuticas (fármacos aparte de los IECAs o BRAs) entre los grupos de pacientes (tratados vs. no tratados con ISRAs) (**Tablas 1 a 3**).

La **Tabla 4** muestra las características basales de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con IECAs (1856 pacientes), en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs, ni con BRAs (928 pacientes), tras emparejamiento 2/1.

La **Tabla 5** muestra las características basales de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con BRAs (271 pacientes), en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs, ni con BRAs (813 pacientes), tras emparejamiento 1/3.

La **Tabla 6** muestra las características basales de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con IECAs o con BRAs (2784 pacientes), en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs, ni con BRAs (928 pacientes), tras emparejamiento 3/1.

Tras emparejamiento, los pacientes tratados y no tratados con ISRAs presentaban equilibrio en todas las variables basales que se han registrado (**Tablas 4 a 6**).

Tabla 4. Características de los pacientes con ICFEp tras emparejamiento^a.

Variable ^b	IECA (n = 1856)	No-IECA/BRA (n = 928)	Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
1. Edad, (media +/- DE), años	72.4 +/- 7.2	72.0 +/- 7.9	0	.811
Mujeres	74.0 +/- 6.4	73.1 +/- 6.1	0	
Hombres	71.0 +/- 7.2	70.1 +/- 6.1	0	
2. Sexo, No (%)				.904
Mujeres	1302 (70.2)	651 (70.2)	1	
Hombres	554 (29.8)	277 (29.8)	1	
3. Nivel educativo, No. (%)				.822
Estudios superiores/universitarios	246 (13.3)	123 (13.3)	0	
Estudios secundarios	664 (35.8)	332 (35.8)	0	
Estudios primarios/básicos	746 (40.2)	373 (40.2)	0	
Sin estudios	198 (10.7)	99 (10.7)	0	
4. Estado marital, No. (%)				.782
Casado/Cohabitando	744 (40.1)	372 (40.1)	0	
Soltero(a)/Divorciado(a)/Viudo(a)	1112 (59.9)	556 (59.9)	0	
5. Estado social, No. (%)				.889
Vive en compañía	1352 (72.8)	676 (72.8)	0	
Vive en soledad	384 (20.7)	192 (20.7)	0	
Institucionalizado(a)	120 (6.5)	60 (6.5)	0	
6. Dependiente				.907
Si	128 (10.4)	102 (11.0)	0	
No	1108 (89.6)	826 (89.0)	0	
7. Estado laboral, No. (%)				.941
Activo(a)	424 (22.8)	212 (22.8)	1	
Desempleo/Jubilación	1432 (77.2)	716 (77.2)	1	
8. Número de hijos, No (%)				.912
0	210 (11.3)	105 (11.3)	1	
1	380 (20.5)	190 (20.5)	0	
>= 2	1266 (68.2)	633 (68.2)	1	
9. Ingresos anuales, (Euros), No (%)				.885
< 14,000	452 (24.4)	226 (24.4)	1	
14,001 – 20,999	506 (27.3)	253 (27.3)	0	
21,000 – 27,999	488 (26.3)	244 (26.3)	0	
> 28,000	412 (22.2)	206 (22.2)	1	
10. Lugar de diagnóstico de la IC, No (%)				.896
Comunidad	1666 (89.8)	833 (89.8)	0	
Hospitalización/Urgencias	190 (10.2)	95 (10.2)	0	
11. Etiología de la IC, No. (%)				.878
Isquémica (Angina or IAM)	426 (23.0)	213 (23.0)	0	.878
Hipertensión arterial	1174 (63.3)	587 (63.3)	1	.861
Valvular	132 (7.1)	66 (7.1)	0	.877
Otra	114 (6.1)	57 (6.1)	0	.863
Isquémica + Hipertensión arterial	462 (24.9)	231 (24.9)	1	.782

Tabla 4 cont. Características de los pacientes con ICFEp tras emparejamiento^a.

Variable ^b	IECA (n = 1856)		No-IECA/BRA (n = 928)		Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
Tratamiento, No (%)						.811
12. Antagonistas de aldosterona	240	(12.9)	120	(12.9)	1	.955
13. Amiodarona	456	(24.6)	228	(24.6)	0	.882
14. Antiagregantes	1012	(54.5)	506	(54.5)	0	.914
15. Anticoagulantes	606	(32.7)	303	(32.7)	0	.818
16. β-Bloqueantes	724	(39.0)	362	(39.0)	0	.893
17. Antagonistas del calcio	616	(33.2)	308	(33.2)	0	.855
18. Digoxina	554	(29.8)	277	(29.8)	0	.847
19. Diuréticos	1826	(98.4)	913	(98.4)	1	.788
20. Nitratos	516	(27.8)	258	(27.8)	0	.776
21. Otros vasodilatadores	74	(4.0)	37	(4.0)	1	.913
22. rEpo	114	(6.1)	57	(6.1)	1	.885
23. Estatinas	1292	(69.6)	646	(69.6)	0	.788
Clinical Signs, No. (%)						
24. Frecuencia cardíaca (media +/- DE), latidos/min	74.7 +/-	10.7	72.6 +/-	11.0	1	.452
Presión arterial (media +/- DE), mm Hg						
Sistólica	131.8 +/-	16.2	132.7 +/-	16.3	2	.887
Diastólica	71.3 +/-	10.0	73.0 +/-	9.9	2	.306
25. Presión arterial media	92.0 +/-	12.8	93.5 +/-	13.0	2	.809
26. Presión de pulso	60.2 +/-	13.6	59.7 +/-	13.0	2	.879
27. Congestión vascular	588	(31.7)	294	(31.7)	0	.902
28. Estertores	646	(34.8)	323	(34.8)	0	.905
29. Clase funcional NYHA						.838
I	374	(20.2)	187	(20.2)	1	
II	848	(45.7)	424	(45.7)	2	
III	468	(25.2)	234	(25.2)	3	
IV	166	(8.9)	83	(8.9)	3	
Signos radiológicos, No (%)						.708
30. Cardiomegalia	400	(21.6)	200	(21.5)	2	
31. Edema intersticial	520	(28.0)	260	(28.0)	3	
32. Edema alveolar	370	(19.9)	185	(19.9)	1	
33. Derrame pleural	472	(25.4)	236	(25.4)	1	
ECG, No (%)						.877
34. Ritmo sinusal	1096	(59.1)	548	(59.1)	1	
35. Fibrilación/Flutter auricular	670	(36.1)	335	(36.1)	1	
36. Ritmo de marcapasos	122	(6.6)	61	(6.6)	2	
37. Ondas Q patológicas	364	(19.6)	182	(19.6)	0	
38. Bloqueo de rama izquierda	116	(6.3)	58	(6.3)	1	
Ecocardiografía, (media +/- DE)						
39. FEVI, %	58.6 +/-	2.8	58.5 +/-	3.2	2	.770
LVDD, mm	48.3 +/-	8.2	48.2 +/-	8.0	2	.938
LVSD, mm	32.2 +/-	6.0	32.0 +/-	5.8	3	.611
LVMI, g/m ²	145.5 +/-	16.1	145.6 +/-	16.2	2	.722
40. LAD, mm	41.6 +/-	4.9	41.5 +/-	4.7	1	.873
IVST, mm	14.0 +/-	2.0	14.1 +/-	2.2	2	.732
PWT, mm	13.1 +/-	2.3	13.2 +/-	2.5	3	.766
E/A	0.85 +/-	0.31	0.86 +/-	0.29	1	.884
E', cm/s	8.1 +/-	2.5	8.0 +/-	2.7	1	.890
41. PAP, mm Hg	23.2 +/-	9.2	23.1 +/-	9.0	2	.717

Tabla 4 cont. Características de los pacientes con ICFeP tras emparejamiento^a.

Variable ^b	IECA (n = 1856)		No-IECA/BRA (n = 928)		Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
Comorbilidad, No (%)						
42. Angina	428	(23.1)	214	(23.1)	0	.875
43. IAM	138	(7.4)	69	(7.4)	0	.905
44. Intervencionismo coronario	162	(8.7)	81	(8.7)	0	.918
Percutaneo	106	(5.7)	53	(5.7)		
Bypass	36	(1.9)	18	(1.9)		
45. Estenosis aórtica	66	(3.6)	33	(3.6)	0	.977
46. Cirugía valvular aórtica	36	(1.9)	18	(1.9)	0	.951
47. Cirugía valvular mitral	12	(0.6)	6	(0.6)	0	.943
48. AVC/AIT	136	(7.3)	68	(7.3)	0	.960
49. Isquemia periférica	174	(9.4)	87	(9.4)	0	.889
50. Diabetes Mellitus	748	(40.3)	374	(40.3)	0	.911
51. Diabetes Mellitus (Tratamiento insulínico)	272	(14.7)	136	(14.7)	0	.818
52. Hipertensión arterial	1142	(61.5)	571	(61.5)	1	.890
53. Hipertrofia ventricular izquierda	742	(40.2)	371	(40.2)	1	.857
54. Dislipemia	664	(35.8)	332	(35.8)	1	.845
55. LDL > 130 mg/dL	636	(34.3)	318	(34.3)	1	.788
56. LDL > 100 mg/dL	350	(18.9)	175	(18.9)	1	.776
57. Tabaquismo						.913
Activo	444	(23.9)	222	(23.9)	0	
Ex-fumador	510	(27.5)	255	(27.5)	1	
Nunca	902	(48.6)	451	(48.6)	1	
58. IMC (media +/- DE), Kg/m ²	32.2 +/- 4.0		32.3 +/- 4.4		1	.873
IMC > 30 Kg/m ²	1282	(69.1)	641	(69.1)	0	.906
IMC < 18 Kg/m ²	74	(4.0)	37	(4.0)	0	.911
59. EPOC	418	(22.5)	209	(22.5)	1	.932
60. Hepatopatía crónica	52	(2.8)	26	(2.8)	0	.915
61. FGe, (media +/- DE), mL/min	62.0 +/- 33		61.0 +/- 33		2	.116
Insuficiencia renal crónica, (FGe < 60 mL/min)	418	(22.5)	209	(22.5)	1	.826
62. Diálisis	38	(2.0)	19	(2.0)	1	.070
63. Demencia	72	(3.9)	36	(3.9)	1	.908
64. Enfermedad mental	28	(1.5)	14	(1.5)	0	.801
65. Hemoglobina, (media +/- DE), g/dL	12.0 +/- 2.2		12.4 +/- 2.1		1	.980
Anemia						.771
Mujeres, (Hemoglobina < 12 g/dL)	448	(24.1)	224	(24.1)	0	
Hombres, (Hemoglobina < 13 g/dL)	163	(8.8)	83	(8.8)	0	
Hemoglobina < 10 g/dL	190	(10.2)	95	(10.2)	0	
66. Sodio, (media +/- DE), mEq/L	137.3 +/- 12		139.7 +/- 13		1	.879
Sodio < 135 mEq/L	126	(6.8)	63	(6.8)	1	.773
67. Potasio, (media +/- DE), mEq/L	4.0 +/- 0.4		4.1 +/- 0.4		2	.913
Potasio > 5.5 mEq/L	184	(9.9)	92	(9.9)	1	.864
68. Neoplasia maligna	248	(13.4)	124	(13.4)	1	.886
69. Hipertiroidismo	72	(3.9)	36	(3.9)	0	.302
70. Hipotiroidismo	218	(11.7)	109	(11.7)	0	.875
71. Índice de Charlson, (media +/- DE)	3.3 +/- 1.0		2.6 +/- 0.8		1	.614
72. > 2 Comorbilidades, No (%)	1364	(73.5)	682	(73.5)	1	.877
73. Mujeres	884	(47.6)	442	(47.6)	1	.859
74. Hombres	480	(25.9)	240	(25.9)	0	.784
75. Lugar de seguimiento, No (%)						.796
Cardiología	220	(11.9)	110	(11.8)	1	
Medicina Interna	1324	(71.4)	662	(71.4)		
Atención primaria +/- Atención especializada	312	(16.8)	156	(16.8)		
Seguimiento, (media +/- DE), meses	95.7 +/- 30.5		66.5 +/- 17.1		7	< .01
Hospitalizaciones, No. (media +/- DE)	51.8 +/- 15.0		63.2 +/- 18.6		5	< .01
Reingreso en <= 30 días, No (%)	197 (10.6)		148 (16.0)		7	< .01
Visitas, No (media +/- DE)	65.5 +/- 28.0		68.0 +/- 30.3		3	.038
Programadas	55.8 +/- 25.7		57.8 +/- 26.7		2	.046
No programadas/Urgencias	9.7 +/- 1.5		10.2 +/- 1.9		2	.048

AVC/AIT. Accidente vascular cerebral/Accidente isquémico transitorio. **BRAs.** Bloqueantes de receptores de angiotensina. **E'.** Onda de desplazamiento miocárdico diastólico precoz. **E/A.** Relación de velocidades E y A. **E/E'.** Relación entre ondas E y E'. **EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **FEVI.** Fracción de eyección ventricular izquierda. **FGe.** Filtrado glomerular estimado. **IAM.** Infarto agudo de miocardio. **IC.** Insuficiencia cardíaca. **ICFEp.** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. **IECAss.** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina **IMC.** Índice de masa corporal (Kg/m^2). **IVST.** Grosor del septo interventricular. **LAD.** Diámetro de la auricular izquierda. **LVDD.** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **LVMI.** Índice de masa ventricular izquierda. **LVSD.** Diámetros sistólico del ventrículo izquierdo. **NYHA.** New York Heart Association. **PAP.** Presión arterial pulmonar sistólica. **PWT.** Grosor de la pared posterior. **rEpo.** Eritropoyetina humana recombinante.

- a. En virtud de la similitud de los propensity scores, se emparejaron dos pacientes de los que iniciaron tratamiento con IECAs (1856 pacientes) con un paciente no tratado con IECAs ni con BRAs (928 pacientes). En este análisis se han excluido los pacientes que tomaban BRAs (181 pacientes).
- b. Los números indican el número de cada variable incluida para el cálculo de los propensity scores. Las variables no numeradas se muestran para mayor información, pero no se incluyeron en el cálculo de los propensity scores.
- c. Diferencia entre las medias de los dos grupos dividida por la desviación estándar.
- d. *P* para la diferencia entre grupos, usando tests *t* para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

Tabla 5. Características de los pacientes con ICfEp tras emparejamiento^a.

Variable ^b	BRA (n = 271)	No-BRA/IECA (n = 813)	Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
1. Edad, (media +/- DE), años	73.3 +/- 6.4	72.9 +/- 7.1	0	.710
Mujeres	73.7 +/- 5.8	73.4 +/- 6.6	0	
Hombres	73.0 +/- 5.6	72.7 +/- 7.5	0	
2. Sexo, No (%)				.944
Mujeres	175 (64.6)	525 (64.6)	1	
Hombres	92 (33.9)	276 (33.9)	1	
3. Nivel educativo, No. (%)				.822
Estudios superiores/universitarios	33 (12.2)	99 (12.2)	0	
Estudios secundarios	101 (37.3)	303 (37.3)	0	
Estudios primarios/básicos	116 (42.8)	348 (42.8)	0	
Sin estudios	22 (8.3)	66 (8.3)	0	
4. Estado marital, No. (%)				.817
Casado/Cohabitando	103 (38.0)	309 (38.0)	0	
Soltero(a)/Divorciado(a)/Viudo(a)	168 (62.0)	504 (62.0)	0	
5. Estado social, No. (%)				.891
Vive en compañía	195 (71.9)	585 (71.9)	0	
Vive en soledad	55 (20.4)	165 (20.4)	0	
Institucionalizado(a)	20 (7.4)	60 (7.4)	0	
6. Dependiente				.933
Si	33 (12.0)	99 (12.0)	0	
No	160 (88.0)	480 (88.0)	0	
7. Estado laboral, No. (%)				.919
Activo(a)	62 (22.7)	186 (22.7)	1	
Desempleo/Jubilación	209 (77.3)	627 (77.3)	1	
8. Número de hijos, No (%)				.911
0	35 (12.9)	105 (12.9)	1	
1	57 (21.0)	171 (21.0)	0	
>= 2	174 (64.1)	522 (64.1)	1	
9. Ingresos anuales, (Euros), No (%)				.806
< 14,000	69 (25.3)	207 (25.3)	1	
14,001 – 20,999	76 (28.1)	228 (28.1)	0	
21,000 – 27,999	74 (27.3)	222 (27.3)	0	
> 28,000	52 (19.3)	156 (19.3)	1	
10. Lugar de diagnóstico de la IC, No (%)				.922
Comunidad	244 (90.1)	732 (90.1)	0	
Hospitalización/Urgencias	27 (9.9)	81 (9.9)	0	
11. Etiología de la IC, No. (%)				.890
Isquémica (Angina or IAM)	71 (26.2)	213 (26.2)	0	.890
Hipertensión arterial	178 (65.6)	534 (65.6)	1	.808
Valvular	171 (6.3)	513 (6.3)	0	.885
Otra	16 (6.0)	48 (6.3)	0	.892
Isquémica + Hipertensión arterial	77 (28.4)	231 (28.4)	1	.751

Tabla 5 cont. Características de los pacientes con ICFEp tras emparejamiento^a.

Variable ^b	BRA (n = 271)	No-BRA/IECA (n = 813)	Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
Tratamiento, No (%)				
12. Antagonistas de aldosterona	40 (14.8)	120 (14.8)	1	.816
13. Amiodarona	67 (24.6)	201 (24.6)	0	.906
14. Antiagregantes	146 (54.0)	438 (54.0)	0	.922
15. Anticoagulantes	83 (30.5)	249 (30.5)	0	.908
16. β-Bloqueantes	102 (37.6)	306 (37.6)	0	.919
17. Antagonistas del calcio	92 (33.9)	276 (33.9)	0	.980
18. Digoxina	79 (29.0)	237 (29.0)	0	.895
19. Diureticos	266 (98.0)	798 (98.0)	1	.925
20. Nitratos	76 (28.1)	228 (28.1)	0	.897
21. Otros vasodilatadores	8 (3.0)	24 (3.0)	1	.984
22. rEpo	19 (7.0)	57 (7.0)	1	.886
23. Estatinas	187 (69.0)	561 (69.0)	0	.943
Clinical Signs, No. (%)				
24. Frecuencia cardíaca (media +/- DE), latidos/min	71.4 +/- 10.7	72.6 +/- 11.0	2	.813
Presión arterial (media +/- DE), mm Hg				
Sistólica	131.5 +/- 16.2	132.7 +/- 16.3	2	.887
Diastólica	71.3 +/- 10.0	73.0 +/- 9.9	2	.306
25. Presión arterial media	92.0 +/- 12.8	93.5 +/- 13.0	2	.809
26. Presión de pulso	60.2 +/- 13.6	59.7 +/- 13.0	2	.879
27. Congestión vascular	87 (32.0)	261 (32.0)	0	.902
28. Estertores	95 (35.0)	285 (35.0)	0	.905
29. Clase funcional NYHA				.838
I	57 (20.9)	171 (20.9)	1	
II	121 (45.1)	363 (45.1)	2	
III	69 (25.3)	207 (25.3)	3	
IV	24 (8.7)	72 (8.7)	3	
Signos radiológicos, No (%)				
30. Cardiomegalia	59 (21.8)	177 (21.8)	2	.879
31. Edema intersticial	75 (27.7)	225 (27.7)	3	.923
32. Edema alveolar	51 (19.0)	153 (19.0)	1	.908
33. Derrame pleural	63 (23.2)	189 (23.2)	1	.884
ECG, No (%)				
34. Ritmo sinusal	160 (59.0)	480 (59.0)	1	.912
35. Fibrilación/Flutter auricular	98 (36.0)	294 (36.0)	1	.905
36. Ritmo de marcapasos	16 (5.8)	48 (5.8)	2	.927
37. Ondas Q patológicas	51 (19.0)	153 (19.0)	0	.886
38. Bloqueo de rama izquierda	17 (6.2)	51 (6.1)	1	.929
Ecocardiografía, (media +/- DE)				
39. FEVI, %	58.6 +/- 2.8	58.5 +/- 3.2	2	.761
LVDD, mm	48.3 +/- 8.2	48.2 +/- 8.0	2	.744
LVSD, mm	32.2 +/- 6.0	32.0 +/- 5.8	3	.606
LVMl, g/m ²	145.5 +/- 16.1	145.6 +/- 16.2	2	.727
40. LAD, mm	41.6 +/- 4.9	41.5 +/- 4.7	1	.882
IVST, mm	14.0 +/- 2.0	14.1 +/- 2.2	2	.750
PWT, mm	13.1 +/- 2.3	13.2 +/- 2.5	3	.771
E/A	0.85 +/- 0.31	0.86 +/- 0.29	1	.893
E', cm/s	8.1 +/- 2.5	8.0 +/- 2.7	1	.885
41. PAP, mm Hg	23.2 +/- 9.2	23.1 +/- 9.0	2	.708

Tabla 5 cont. Características de los pacientes con ICFeP tras emparejamiento^a.

Variable ^b	BRA (n = 271)	No-BRA/IECA (n = 813)	Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
Comorbilidad, No (%)				
42. Angina	71 (26.2)	213 (26.2)	0	.887
43. IAM	23 (8.5)	69 (8.5)	0	.904
44. Intervencionismo coronario	27 (10.0)	81 (10.0)	0	.923
Percutaneo	18 (6.6)	54 (6.6)		
Bypass	6 (2.2)	18 (2.2)		
45. Estenosis aórtica	11 (4.1)	33 (4.1)	0	.964
46. Cirugía valvular aórtica	6 (2.2)	18 (2.2)	0	.972
47. Cirugía valvular mitral	2 (0.7)	6 (0.7)	0	.954
48. AVC/AIT	22 (8.3)	66 (8.3)	0	.946
49. Isquemia periférica	29 (10.7)	87 (10.7)	0	.895
50. Diabetes Mellitus	117 (43.1)	351 (43.1)	0	.902
51. Diabetes Mellitus (Tratamiento insulínico)	45 (16.6)	135 (16.6)	0	.018
52. Hipertensión arterial	169 (62.3)	507 (62.3)	1	.852
53. Hipertrofia ventricular izquierda	173 (63.8)	519 (63.8)	1	.863
54. Dislipemia	105 (38.7)	315 (38.7)	1	.881
55. LDL > 130 mg/dL	90 (33.1)	270 (33.1)	1	.794
56. LDL > 100 mg/dL	58 (21.4)	174 (21.4)	1	.787
57. Tabaquismo				.906
Activo	74 (27.3)	222 (27.3)	0	
Ex-fumador	70 (25.7)	210 (25.7)	1	
Nunca	125 (46.2)	375 (46.2)	1	
58. IMC (media +/- DE), Kg/m ²	32.3 +/- 4.0	32.2 +/- 4.3	1	.887
IMC > 30 Kg/m ²	173 (64.0)	519 (64.0)	0	.906
IMC < 18 Kg/m ²	9 (3.3)	27 (3.3)	0	.911
59. EPOC	56 (20.5)	168 (20.5)	1	.944
60. Hepatopatía crónica	8 (3.0)	24 (2.8)	0	.907
61. FGe, (media +/- DE), mL/min	60 +/- 33	61 +/- 33	1	.756
Insuficiencia renal crónica, (FGe < 60 mL/min)	63 (23.2)	189 (23.2)	1	.831
62. Diálisis	4 (1.6)	12 (1.7)	1	.062
63. Demencia	9 (3.2)	27 (3.3)	1	.903
64. Enfermedad mental	4 (1.5)	12 (1.5)	0	.805
65. Hemoglobina, (media +/- DE), g/dL	12.0 +/- 2.2	12.4 +/- 2.0	1	.988
Anemia				.773
Mujeres, (Hemoglobina < 12 g/dL)	64 (23.6)	192 (23.8)	0	
Hombres, (Hemoglobina < 13 g/dL)	23 (8.6)	69 (8.3)	0	
Hemoglobina < 10 g/dL	26 (9.7)	78 (9.9)	0	
66. Sodio, (media +/- DE), mEq/L	137.3 +/- 12	137.5 +/- 11	1	.886
Sodio < 135 mEq/L	18 (6.7)	54 (6.6)	1	.789
67. Potasio, (media +/- DE), mEq/L	3.9 +/- 0.5	4.1 +/- 0.4	0	.805
Potasio > 5.5 mEq/L	27 (9.9)	81 (9.9)	1	.887
68. Neoplasia maligna	37 (13.6)	111 (13.8)	1	.893
69. Hipertiroidismo	8 (3.0)	24 (3.0)	0	.900
70. Hipotiroidismo	32 (11.8)	96 (11.6)	0	.871
71. Índice de Charlson, (media +/- DE)	3.3 +/- 1.0	2.6 +/- 0.8	2	.077
72. > 2 Comorbilidades, No (%)	213 (78.6)	639 (78.6)	1	.885
73. Mujeres	136 (50.3)	408 (50.3)	1	.885
74. Hombres	77 (28.3)	221 (28.3)	0	.955
75. Lugar de seguimiento, No (%)				.780
Cardiología	33 (12.1)	99 (12.1)	1	
Medicina Interna	190 (70.2)	570 (70.2)		
Atención primaria +/- Atención especializada	48 (17.7)	144 (17.7)		
Seguimiento, (media +/- DE), meses	85.6 +/- 25.2	66.5 +/- 17.1	7	< .01
Hospitalizaciones, No. (media +/- DE)	57.1 +/- 16.1	63.2 +/- 18.6	5	< .01
Reingreso en <= 30 días, No (%)	37 (13.7)	130 (16.0)	6	< .01
Visitas, No (media +/- DE)	66.4 +/- 29.7	68.0 +/- 30.3	2	.510
Programadas	56.2 +/- 25.9	57.8 +/- 26.7	1	.682
No programadas/Urgencias	10.2 +/- 2.0	10.2 +/- 1.8	1	.803

AVC/AIT. Accidente vascular cerebral/Accidente isquémico transitorio. **BRAs.** Bloqueantes de receptores de angiotensina. **E'.** Onda de desplazamiento miocárdico diastólico precoz. **E/A.** Relación de velocidades E y A. **E/E'.** Relación entre ondas E y E'. **EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **FEVI.** Fracción de eyección ventricular izquierda. **FGe.** Filtrado glomerular estimado. **IAM.** Infarto agudo de miocardio. **IC.** Insuficiencia cardíaca. **ICFEp.** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. **IECAss.** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina **IMC.** Índice de masa corporal (Kg/m^2). **IVST.** Grosor del septo interventricular. **LAD.** Diámetro de la auricular izquierda. **LVDD.** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **LVMI.** Índice de masa ventricular izquierda. **LVSD.** Diámetros sistólico del ventrículo izquierdo. **NYHA.** New York Heart Association. **PAP.** Presión arterial pulmonar sistólica. **PWT.** Grosor de la pared posterior. **rEpo.** Eritropoyetina humana recombinante.

a. En virtud de la similitud de los propensity scores, se emparejó un paciente de los que iniciaron tratamiento con BRAs (271 pacientes) con tres pacientes no tratados con BRAs ni con IECAs (813 pacientes). En este análisis se han excluido los pacientes que tomaban IECAs (2667 pacientes).

b. Los números indican el número de cada variable incluida para el cálculo de los propensity scores. Las variables no numeradas se muestran para mayor información, pero no se incluyeron en el cálculo de los propensity scores.

c. Diferencia entre las medias de los dos grupos dividida por la desviación estándar.

d. **P** para la diferencia entre grupos, usando tests *t* para variables continuas y X^2 para variables categóricas.

Tabla 6. Características de los pacientes con ICfEp tras emparejamiento ^a.

Variable ^b	IECA/BRA (n = 2784)	No-IECA/BRA (n = 928)	Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
1. Edad, (media +/- DE), años	72.0 +/- 7.3	71.8 +/- 7.9	0	.808
Mujeres	73.2 +/- 6.4	73.1 +/- 6.1	0	
Hombres	70.3 +/- 7.0	70.1 +/- 6.1	0	
2. Sexo, No (%)				.033
Mujeres	1953 (70.2)	651 (70.2)	1	
Hombres	831 (29.8)	277 (29.8)	1	
3. Nivel educativo, No. (%)				.814
Estudios superiores/universitarios	369 (13.3)	123 (13.3)	0	
Estudios secundarios	996 (35.7)	332 (35.7)	0	
Estudios primarios/básicos	1122 (40.3)	374 (40.3)	0	
Sin estudios	297 (10.7)	99 (10.7)	0	
4. Estado marital, No. (%)				.788
Casado/Cohabitando	1116 (40.1)	372 (40.1)	0	
Soltero(a)/Divorciado(a)/Viudo(a)	1668 (59.9)	556 (59.9)	0	
5. Estado social, No. (%)				.878
Vive en compañía	2028 (72.8)	676 (72.8)	0	
Vive en soledad	576 (20.7)	192 (20.7)	0	
Institucionalizado(a)	180 (6.5)	60 (6.5)	0	
6. Dependiente				.933
Si	306 (11.0)	102 (11.0)	0	
No	2478 (89.0)	826 (89.0)	0	
7. Estado laboral, No. (%)				.933
Activo(a)	636 (22.8)	212 (22.8)	1	
Desempleo/Jubilación	2148 (77.2)	716 (77.2)	1	
8. Número de hijos, No (%)				.911
0	315 (11.3)	105 (11.3)	1	
1	570 (20.5)	190 (20.5)	0	
>= 2	1899 (68.2)	633 (68.2)	1	
9. Ingresos anuales, (Euros), No (%)				.885
< 14,000	678 (24.3)	226 (24.3)	1	
14,001 – 20,999	756 (27.2)	252 (27.2)	0	
21,000 – 27,999	732 (26.3)	244 (26.3)	0	
> 28,000	618 (22.2)	206 (22.2)	1	
10. Lugar de diagnóstico de la IC, No (%)				.912
Comunidad	2499 (89.8)	833 (89.8)	0	
Hospitalización/Urgencias	285 (10.2)	95 (10.2)	0	
11. Etiología de la IC, No. (%)				.885
Isquémica (Angina or IAM)	639 (23.0)	213 (23.0)	0	.885
Hipertensión arterial	1761 (63.3)	587 (63.3)	1	.881
Valvular	183 (6.6)	61 (6.6)	0	.896
Otra	171 (6.1)	57 (6.1)	0	.872
Isquémica + Hipertensión arterial	693 (24.9)	231 (24.9)	1	.727

Tabla 6 cont. Características de los pacientes con ICfEp tras emparejamiento ^a.

Variable ^b	IECA/BRA (n = 2784)	No-IECA/BRA (n = 928)	Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
Tratamiento, No (%)				
12. Antagonistas de aldosterona	360 (12.9)	120 (12.9)	1	.952
13. Amiodarona	684 (24.6)	228 (24.6)	0	.968
14. Antiagregantes	1518 (54.5)	506 (54.5)	0	.940
15. Anticoagulantes	909 (32.7)	303 (32.7)	0	.953
16. β-Bloqueantes	1086 (39.0)	362 (39.0)	0	.884
17. Antagonistas del calcio	924 (33.2)	308 (33.2)	0	.916
18. Digoxina	831 (29.9)	277 (29.9)	0	.823
19. Diureticos	2739 (98.4)	913 (98.4)	1	.856
20. Nitratos	774 (26.9)	258 (27.8)	0	.864
21. Otros vasodilatadores	75 (2.7)	25 (2.7)	1	.815
22. rEpo	171 (6.1)	57 (6.1)	1	.733
23. Estatinas	1938 (69.6)	646 (69.6)	0	.752
Clinical Signs, No. (%)				
24. Frecuencia cardíaca (media +/- DE), latidos/min	74.8 +/- 9.5	72.6 +/- 11.0	2	.037
Presión arterial (media +/- DE), mm Hg				
Sistólica	132.0 +/- 16.2	132.7 +/- 16.3	2	.885
Diastólica	72.1 +/- 9.0	73.0 +/- 9.9	2	.312
25. Presión arterial media	92.6 +/- 12.9	93.5 +/- 13.0	2	.823
26. Presión de pulso	59.9 +/- 12.6	59.7 +/- 13.0	2	.854
27. Congestión vascular	792 (31.7)	294 (31.7)	0	.908
28. Estertores	969 (34.8)	323 (34.8)	0	.918
29. Clase funcional NYHA				.825
I	561 (20.2)	187 (20.2)	1	
II	1272 (45.7)	424 (45.7)	2	
III	702 (25.2)	234 (25.2)	3	
IV	225 (8.1)	75 (8.1)	3	
Signos radiológicos, No (%)				
30. Cardiomegalia	600 (21.5)	200 (21.5)	2	.715
31. Edema intersticial	780 (28.0)	260 (28.0)	3	
32. Edema alveolar	549 (19.7)	183 (19.7)	1	
33. Derrame pleural	651 (23.5)	217 (25.4)	1	
EKG, No (%)				
34. Ritmo sinusal	1644 (59.1)	548 (59.1)	1	.866
35. Fibrilación/Flutter auricular	1005 (36.1)	335 (36.1)	1	
36. Ritmo de marcapasos	168 (6.0)	56 (6.0)	2	
37. Ondas Q patológicas	546 (19.6)	182 (19.6)	0	
38. Bloqueo de rama izquierda	162 (5.8)	54 (5.8)	1	
Ecocardiografía, (media +/- DE)				
39. FEVI, %	58.6 +/- 2.7	58.5 +/- 3.2	1	.754
LVDD, mm	48.2 +/- 8.0	48.2 +/- 8.0	0	.741
LVSD, mm	32.0 +/- 5.9	32.0 +/- 5.8	0	.606
LVMI, g/m ²	145.5 +/- 16.0	145.6 +/- 16.2	1	.727
40. LAD, mm	41.5 +/- 4.7	41.5 +/- 4.7	0	.882
IVST, mm	14.0 +/- 2.2	14.1 +/- 2.2	1	.750
PWT, mm	13.2 +/- 2.4	13.2 +/- 2.5	0	.771
E/A	0.85 +/- 0.31	0.86 +/- 0.29	1	.893
E', cm/s	8.0 +/- 2.5	8.0 +/- 2.7	0	.885
41. PAP, mm Hg	23.0 +/- 9.2	23.1 +/- 9.0	1	.708

Tabla 6 cont. Características de los pacientes con ICfEp tras emparejamiento^a.

Variable ^b	IECA/BRA (n = 2784)	No-IECA/BRA (n = 928)	Diferencia estandarizada ^c (%)	P ^d
Comorbilidad, No (%)				
42. Angina	642 (23.1)	214 (23.1)	0	.887
43. IAM	207 (7.4)	69 (7.4)	0	.904
44. Intervencionismo coronario	243 (8.7)	81 (8.7)	0	.923
Percutaneo	165 (5.7)	53 (5.7)		.891
Bypass	54 (1.9)	18 (1.9)		.875
45. Estenosis aórtica	99 (3.6)	33 (3.6)	0	.955
46. Cirugía valvular aórtica	54 (1.9)	18 (1.9)	0	.970
47. Cirugía valvular mitral	18 (0.5)	6 (0.6)	0	.942
48. AVC/AIT	204 (7.3)	68 (7.3)	0	.951
49. Isquemia periférica	261 (9.4)	87 (9.4)	0	.889
50. Diabetes Mellitus	1122 (40.3)	374 (40.3)	0	.911
51. Diabetes Mellitus (Tratamiento insulínico)	408 (14.7)	136 (14.7)	0	.823
52. Hipertensión arterial	1713 (61.5)	571 (61.5)	1	.851
53. Hipertrofia ventricular izquierda	1374 (49.4)	458 (49.4)	1	.860
54. Dislipemia	996 (35.8)	332 (35.8)	1	.818
55. LDL > 130 mg/dL	954 (34.3)	318 (34.3)	1	.734
56. LDL > 100 mg/dL	525 (18.9)	175 (18.9)	1	.755
57. Tabaquismo				.911
Activo	666 (23.9)	222 (23.9)	0	
Ex-fumador	756 (27.2)	252 (27.2)	1	
Nunca	1353 (48.6)	451 (48.6)	1	
58. IMC (media +/- DE), Kg/m ²	32.2 +/- 4.0	32.3 +/- 4.4	1	.882
IMC > 30 Kg/m ²	1881 (67.6)	627 (67.6)	0	.917
IMC < 18 Kg/m ²	96 (3.4)	32 (3.4)	0	.906
59. EPOC	600 (21.6)	200 (21.6)	1	.923
60. Hepatopatía crónica	78 (2.8)	26 (2.8)	0	.910
61. FGe, (media +/- DE), mL/min	62 +/- 33	61 +/- 33	1	.307
Insuficiencia renal crónica, (FGe < 60 mL/min)	573 (22.5)	209 (22.5)	1	.833
62. Diálisis	39 (2.1)	13 (2.1)	1	.782
63. Demencia	72 (3.9)	24 (3.9)	1	.886
64. Enfermedad mental	27 (1.5)	9 (1.5)	1	.814
65. Hemoglobina, (media +/- DE), g/dL	12.4 +/- 2.1	12.4 +/- 2.1	1	.985
Anemia				.783
Mujeres, (Hemoglobina < 12 g/dL)	672 (24.1)	224 (24.1)	0	
Hombres, (Hemoglobina < 13 g/dL)	240 (8.6)	80 (8.6)	0	
Hemoglobina < 10 g/dL	285 (10.2)	95 (10.2)	0	
66. Sodio, (media +/- DE), mEq/L	138.6 +/- 12	139.7 +/- 13	1	.886
Sodio < 135 mEq/L	177 (6.4)	59 (6.4)	1	.789
67. Potasio, (media +/- DE), mEq/L	4.0 +/- 0.4	4.1 +/- 0.4	0	.905
Potasio > 5.5 mEq/L	276 (9.9)	92 (9.9)	1	.887
68. Neoplasia maligna	372 (13.4)	124 (13.4)	1	.893
69. Hipertiroidismo	87 (3.1)	29 (3.1)	0	.900
70. Hipotiroidismo	327 (11.7)	109 (11.7)	0	.871
71. Índice de Charlson, (media +/- DE)	3.0 +/- 0.8	2.6 +/- 0.8	2	.604
72. > 2 Comorbilidades, No (%)	2046 (73.5)	682 (73.5)	1	.885
73. Mujeres	1326 (47.6)	442 (47.6)	1	.885
74. Hombres	720 (25.9)	240 (25.9)	0	.773
75. Lugar de seguimiento, No (%)				.767
Cardiología	330 (11.8)	110 (11.9)	1	
Medicina Interna	1986 (71.4)	662 (71.3)	0	
Atención primaria +/- Atención especializada	468 (16.8)	156 (16.8)	1	
Seguimiento, (media +/- DE), meses	91.8 +/- 29.7	66.5 +/- 17.1	7	< .01
Hospitalizaciones, No. (media +/- DE)	55.3 +/- 15.8	63.2 +/- 18.6	7	< .01
Reingreso en <= 30 días, No (%)	298 (10.7)	148 (16.0)	6	< .01
Visitas, No (media +/- DE)	66.1 +/- 28.5	68.0 +/- 30.3	4	.038
Programadas	56.2 +/- 26.0	57.8 +/- 26.7	3	.047
No programadas/Urgencias	9.9 +/- 1.6	10.2 +/- 1.9	3	.645

AVC/AIT. Accidente vascular cerebral/Accidente isquémico transitorio. **BRAs.** Bloqueantes de receptores de angiotensina. **E'.** Onda de desplazamiento miocárdico diastólico precoz. **E/A.** Relación de velocidades E y A. **E/E'.** Relación entre ondas E y E'. **EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **FEVI.** Fracción de eyección ventricular izquierda. **FGe.** Filtrado glomerular estimado. **IAM.** Infarto agudo de miocardio. **IC.** Insuficiencia cardíaca. **ICFEp.** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. **IECAss.** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina **IMC.** Índice de masa corporal (Kg/m^2). **IVST.** Grosor del septo interventricular. **LAD.** Diámetro de la auricular izquierda. **LVDD.** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **LVMI.** Índice de masa ventricular izquierda. **LVSD.** Diámetros sistólico del ventrículo izquierdo. **NYHA.** New York Heart Association. **PAP.** Presión arterial pulmonar sistólica. **PWT.** Grosor de la pared posterior. **rEpo.** Eritropoyetina humana recombinante.

a. En virtud de la similitud de los propensity scores, se emparejaron tres pacientes de los que iniciaron tratamiento con IECAs o con BRAs (2784 pacientes) con un paciente no tratado con IECAs ni con BRAs (928 pacientes).

b. Los números indican el número de cada variable incluida para el cálculo de los propensity scores. Las variables no numeradas se muestran para mayor información, pero no se incluyeron en el cálculo de los propensity scores.

c. Diferencia entre las medias de los dos grupos dividida por la desviación estándar.

d. *P* para la diferencia entre grupos, usando tests *t* para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

Relación del tratamiento con inhibidores del SRA y la mortalidad. Durante un seguimiento mediano de 7,94 años (rango intercuartil 3,60-10,29), murieron 2936 pacientes (79,1%), 2757 de ellos murieron por causa cardiovascular (74,3%), y 3035 pacientes fueron hospitalizados (81,8%), 1831 de ellos fueron hospitalizados por IC (49,3%).

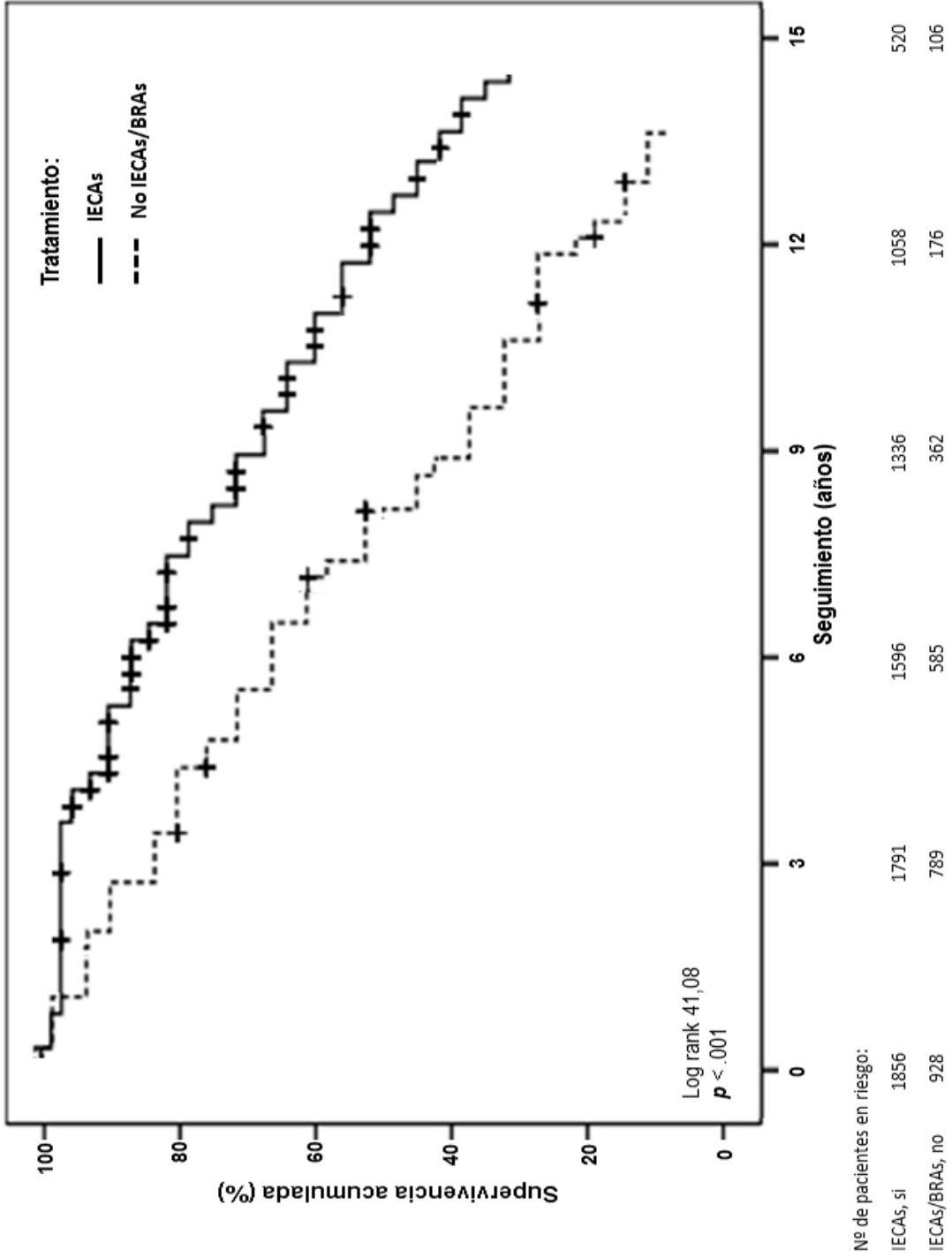
La **Figura 1A** muestra la curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con IECAs en comparación con la de los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs ni con BRAs, tras emparejamiento.

La **Figura 1B** muestra la curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con BRAs en comparación con la de los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs ni con BRAs, tras emparejamiento.

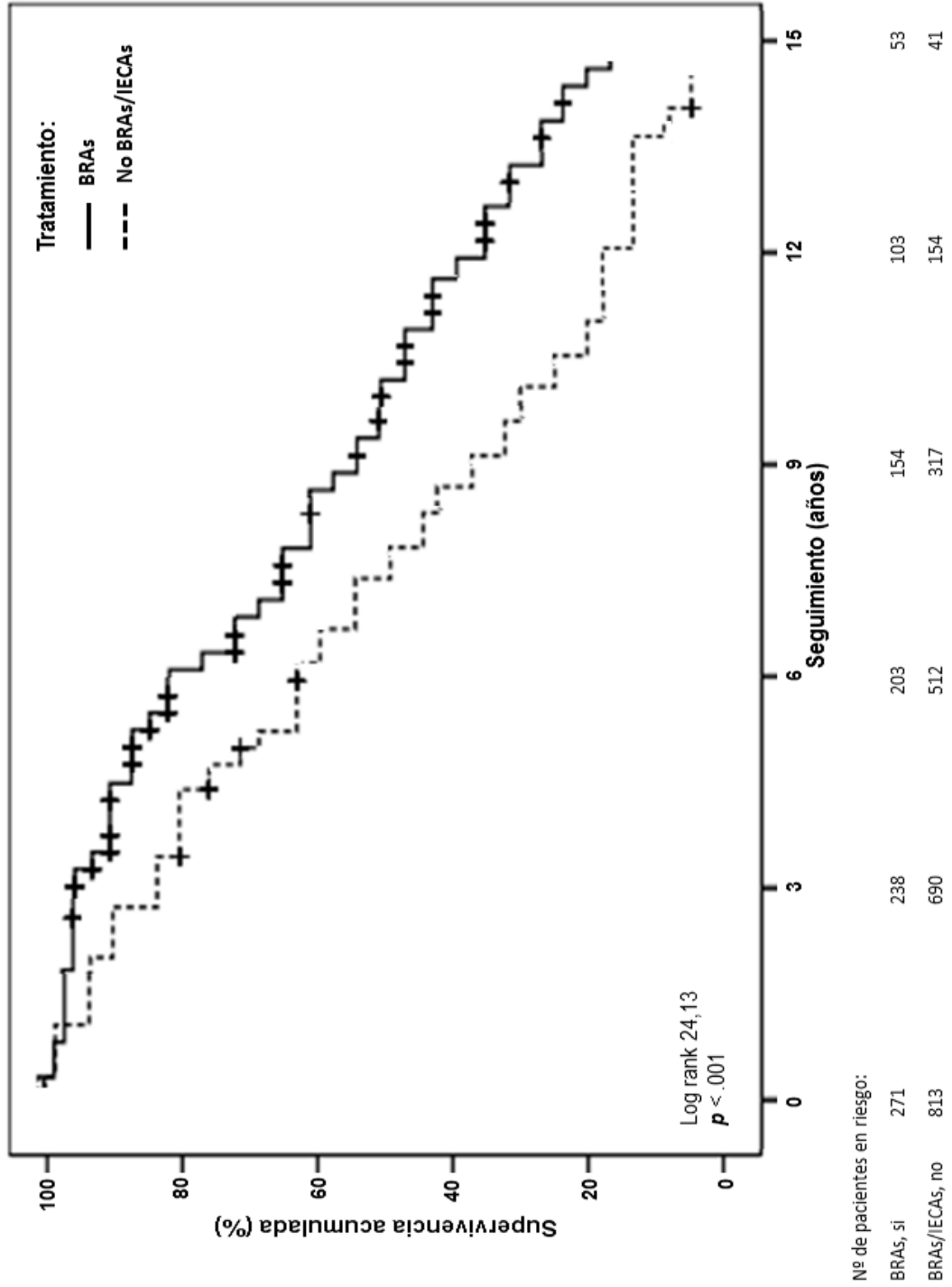
La **Figura 1C** muestra la curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con IECAs o con BRAs en comparación con la de los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs ni con BRAs, tras emparejamiento.

Tras emparejamiento, los pacientes con ICFEp que recibieron IECAs o BRAs presentaron una supervivencia mayor que la de los pacientes no tratados con IECAs ni con BRAs (RR de muerte para IECAs [IC 95%]: 0.77 [0.73 a 0.80], $P < 0.001$; **Figura 1A**. RR de muerte para BRAs [IC 95%]: 0.88 [0.80 a 0.96], $P < 0.001$; **Figura 1B**. RR de muerte para IECAs o BRAs [IC 95%]: 0.80 [0.72 a 0.88], $P < 0.001$; **Figura 1C**).

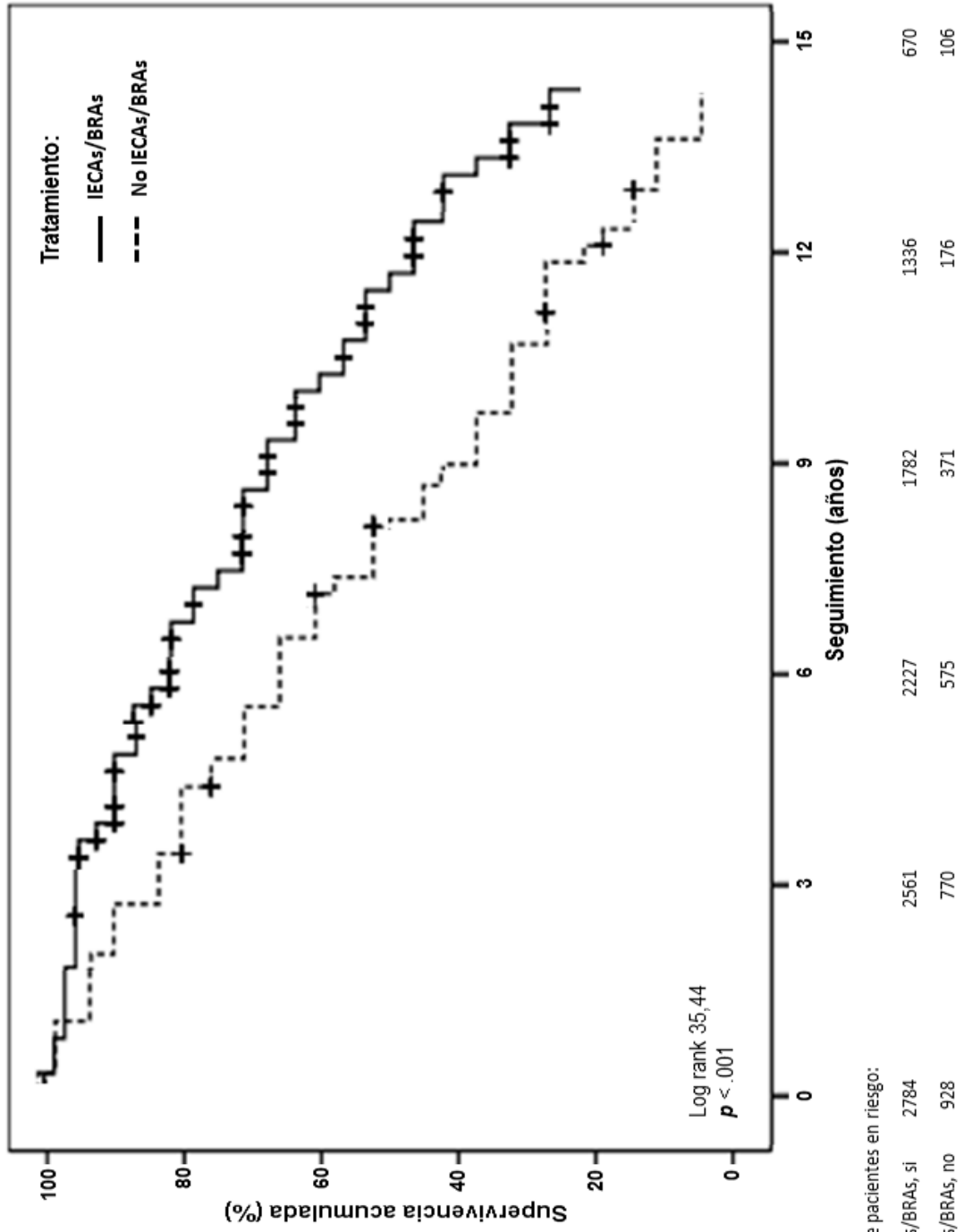
Figura 1. Mortalidad de los pacientes con ICFEp tras emparejamiento **A**



B Figura 1. Mortalidad de los pacientes con ICFEp tras emparejamiento



C Figura 1. Mortalidad de los pacientes con ICfEp tras emparejamiento



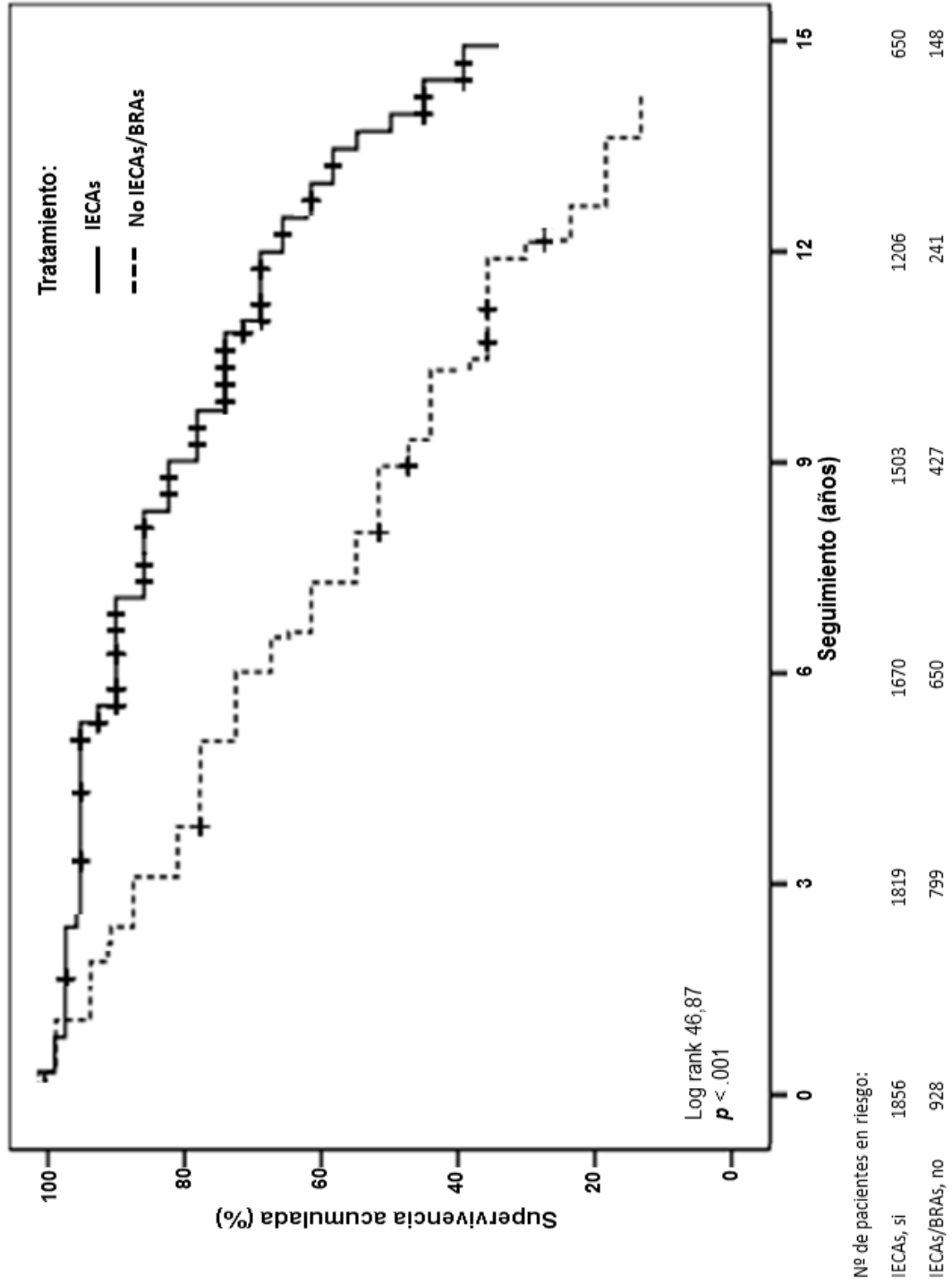
La **Figura 2A** muestra la curva de supervivencia cardiovascular (Kaplan-Meier) de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con IECAs en comparación con la de los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs ni con BRAs, tras emparejamiento.

La **Figura 2B** muestra la curva de supervivencia cardiovascular (Kaplan-Meier) de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con BRAs en comparación con la de los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs ni con BRAs, tras emparejamiento.

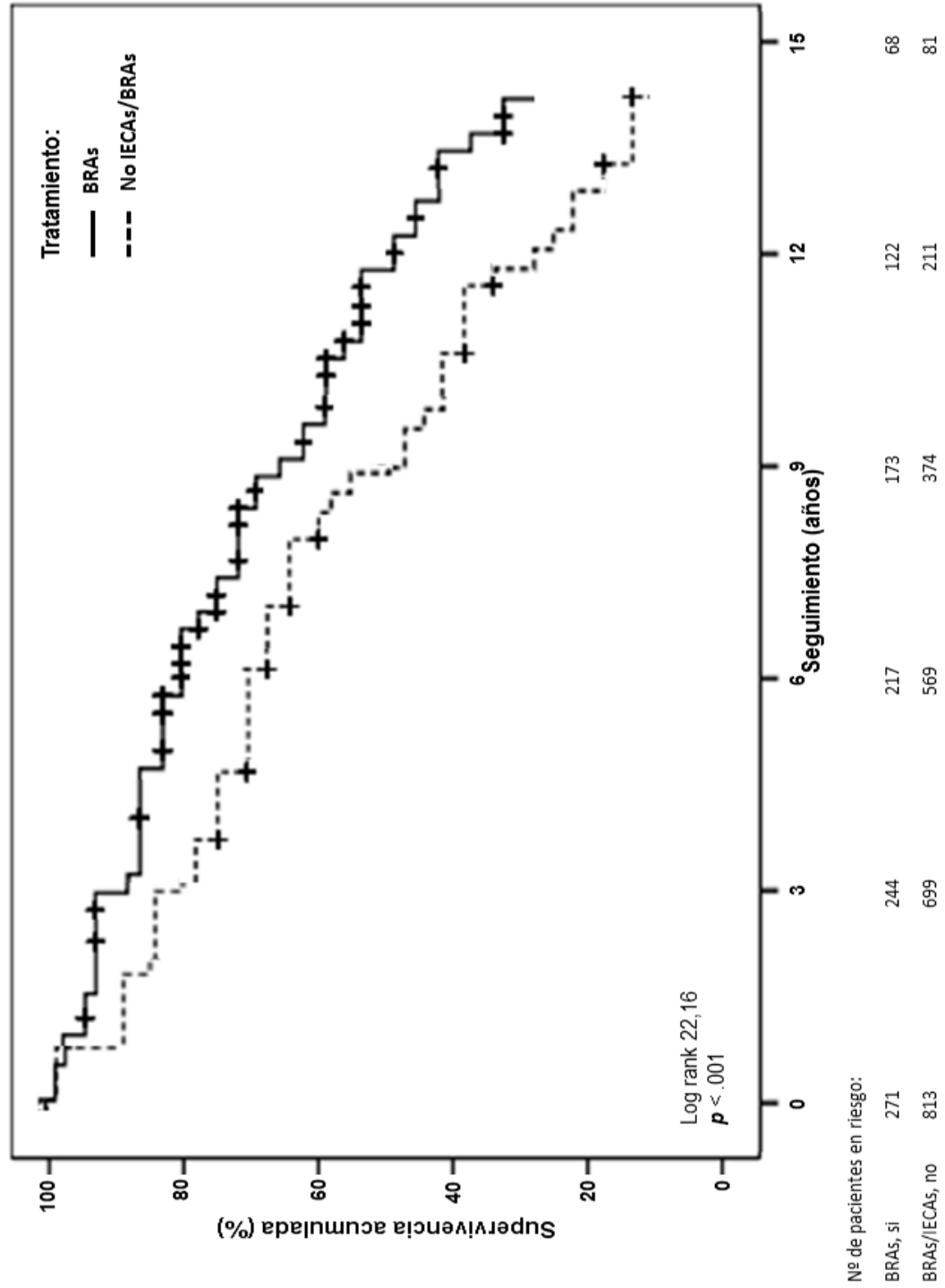
La **Figura 2C** muestra la curva de supervivencia cardiovascular (Kaplan-Meier) de los pacientes con ICFEp incidente que iniciaron tratamiento con IECAs o con BRAs en comparación con la de los pacientes que no recibieron tratamiento con IECAs ni con BRAs, tras emparejamiento.

Tras emparejamiento, los pacientes con ICFEp que recibieron IECAs o BRAs presentaron una mortalidad por causa cardiovascular menor que la de los pacientes no tratados con IECAs ni con BRAs (RR de muerte cardiovascular [IC 95%]: 0.70 [0.62 a 0.80], $P < 0.001$; **Figura 2A**. RR de muerte cardiovascular para BRAs [CI 95%]: 0.82 [0.75 a 0.90], $P < 0.001$; **Figura 2B**. RR de muerte cardiovascular para IECAs o BRAs [IC 95%]: 0.73 [0.68 to 0.80], $P < 0.001$; **Figura 2C**).

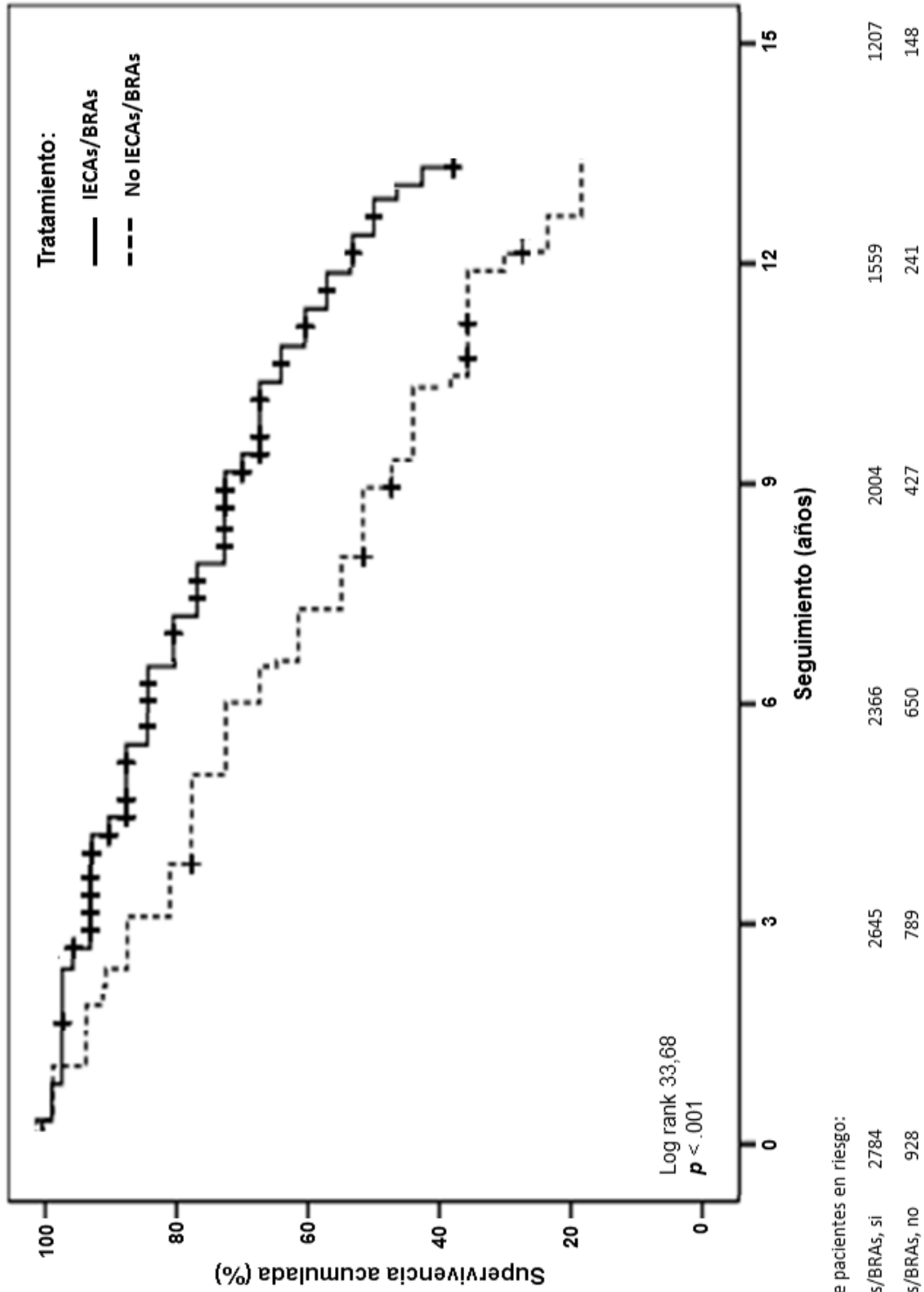
Figura 2. Mortalidad cardiovascular de los pacientes con ICfEp tras emparejamiento **A**



B Figura 2. Mortalidad cardiovascular de los pacientes con ICfEp tras emparejamiento



C Figura 2. Mortalidad cardiovascular de los pacientes con ICfEp tras emparejamiento



Relación del tratamiento con inhibidores del SRA y las hospitalizaciones. La

Tabla 7 presenta datos relevantes sobre las hospitalizaciones de los pacientes con ICFEp, en virtud del tratamiento que recibieron. De los 3712 pacientes emparejados, 3035 pacientes ingresaron al menos una vez (81,8%), de los cuales 2403 (64,7%) ingresaron al menos una vez por causa cardiovascular, y 1831 (49,3%) ingresaron al menos una vez por descompensación de su IC.

Los pacientes tratados con IECAs o con BRAs ingresaron menos que los pacientes no tratados con estos fármacos. Ingresaron al menos una vez, 1388 pacientes tratados con IECAs (74,8%) vs. 228 pacientes tratados con BRAs (84,1%) vs. 850 pacientes no tratados con IECAs ni con BRAs (91,6%). Así mismo, los pacientes tratados con ISRAs generaron un menor número de ingresos totales. Las tasas de ingreso por paciente fueron menores en los pacientes tratados con IECAs (2679 ingresos totales, 1,44 ingresos/paciente), o con BRAs (436 ingresos totales, 1,61 ingresos/paciente), en comparación con la de los pacientes no tratados con ISRAs (1678 ingresos totales, 1,81 ingresos/paciente). De igual modo, el número de pacientes que ingresan al menos una vez por causa cardiovascular y el número de ingresos totales (tasa de ingresos/paciente) por causa cardiovascular fueron menores en los pacientes tratados con IECAs o con BRAs. Finalmente, el número de pacientes que ingresan al menos una vez por empeoramiento de su IC y el número de ingresos totales (tasa de ingresos/paciente) por IC fueron menores en los pacientes tratados con IECAs o con BRAs. El 42,0% de los pacientes tratados con IECAs (791 pacientes) ingresaron por IC al menos una vez vs. el 56,5% de los pacientes tratados con BRAs (153 pacientes) ingresaron por IC al menos una vez vs. el 64,4% de los pacientes no tratados con IECAs/BRAs (598 pacientes) ingresaron por IC al menos una vez.

Tabla 7. Hospitalizaciones en los pacientes con ICfEp tras emparejamiento.

	IECAs	BRAs	IECAs/BRAs	No IECAs/BRAs
Nº de pacientes	1856	271	2784	928
Seguimiento total (media +/- DE), años	7,98 +/- 2,54	7,23 +/- 2,10	7,65 +/- 2,48	5,54 +/- 1,43
Nº de muertes	1336	218	2114	822
Nº de muertes cardiovasculares (CV)	1206	203	1977	780
Hospitalizaciones, Nº				
Pacientes con >= 1 ingreso	1388	228	2185	850
Pacientes con >= 2 ingresos	550	88	855	342
Ingresos totales	2679	436	4215	1678
Hospitalizaciones CV, Nº				
Pacientes con >= 1 ingreso CV	979	183	1674	729
Pacientes con >= 2 ingresos CV	377	71	671	303
Ingresos CV totales	1870	344	3132	1420
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC), Nº				
Pacientes con (Nº de hospitalizaciones)				
1	548	66	807	316
2	186	40	306	130
3	87	14	135	65
4	33	8	54	30
5	11	6	25	22
6	4	3	19	17
7	1	2	8	14
8	0	2	0	9
9	0	1	0	6
12	0	0	0	3
14	0	0	0	1
Pacientes con >= 1 ingreso por IC	791	153	1233	598
Pacientes con >= 2 ingresos por IC	286	58	462	255
Ingresos totales por IC	1399	307	2235	1377

La **Tabla 8** presenta datos relevantes sobre los reingresos en 30 días de los pacientes con ICfEp, en virtud del tratamiento que recibieron. De los 3712 pacientes emparejados, 789 pacientes reingresaron en 30 días al menos una vez (21,3%), de los cuales 668 (18,0%) reingresaron en 30 días al menos una vez por causa cardiovascular, y 499 (13,4%) reingresaron en 30 días al menos una vez por empeoramiento de su IC.

Los pacientes tratados con IECAs o con BRAs reingresaron en 30 días menos que los pacientes no tratados con estos fármacos. Reingresaron en 30 días al menos una vez, 349 pacientes tratados con IECAs (18,8%) vs. 57 pacientes tratados con BRAs (21,1%) vs. 232 pacientes no tratados con IECAs ni con BRAs (25,0%). Así mismo, los pacientes tratados con ISRAs generaron un menor número de reingresos en 30 días totales. Las tasas de ingreso por paciente fueron menores en los pacientes tratados con IECAs (675 ingresos totales, 0,36 reingresos en 30 días /paciente), o con BRAs (121 ingresos totales, 0,37 reingresos en 30 días/paciente), en comparación con la de los pacientes no tratados con ISRAs (490 ingresos totales, 0,53 reingresos en 30 días/paciente). De igual modo, el número de pacientes que reingresaron en 30 días al menos una vez por causa cardiovascular y el número de reingresos en 30 días totales (tasa de reingresos en 30 días/paciente) por causa cardiovascular fueron menores en los pacientes tratados con IECAs o con BRAs. Finalmente, el número de pacientes que reingresaron en 30 días al menos una vez por empeoramiento de su IC y el número de reingresos en 30 días totales (tasa de reingresos en 30 días/paciente) por IC fueron menores en los pacientes tratados con IECAs o con BRAs. El 11,5% de los pacientes tratados con IECAs (160 pacientes) reingresaron en 30 días por IC al menos una vez vs. el 12,9% de los pacientes tratados con BRAs (35 pacientes) reingresaron en 30 días por IC al menos una vez vs. el

17,1% de los pacientes no tratados con IECAs/BRAs (159 pacientes) reingresaron en 30 días por IC al menos una vez.

Tabla 8. Reingresos en 30 días de los pacientes con ICFEp tras emparejamiento.

	IECAs	BRAs	IECAs/BRAs	No IECAs/BRAs
Nº de pacientes	1856	271	2784	928
Seguimiento (media +/- DE), años	7,98 +/- 2,54	7,13 +/- 2,10	7,65 +/- 2,48	5,54 +/- 1,43
Nº de muertes	1336	218	2144	822
Nº de muertes cardiovasculares (CV)	1206	203	1977	780
Reingresos en 30 días, Nº				
Pacientes con >= 1 reingreso en 30 días	349	57	557	232
Pacientes con >= 2 reingresos en 30 días	165	27	262	106
Total de reingresos en 30 días	675	121	1076	490
Reingresos CV en 30 días, Nº				
Pacientes con >= 1 reingreso CV en 30 días	290	49	465	203
Pacientes con >= 2 reingresos CV en 30 días	108	19	175	79
Total de reingresos CV en 30 días	559	100	868	408
Reingresos en 30 días por insuficiencia cardiaca (IC), Nº				
Pacientes con (Nº de hospitalizaciones)				
1	78	16	119	66
2	48	12	84	42
3	28	6	47	21
4	18	4	29	10
5	0	1	0	3
6	0	0	0	1
7	0	0	0	1
8	0	0	0	1
Pacientes con >= 1 reingreso por IC en 30 días	160	35	340	159
Pacientes con >= 2 reingresos por IC en 30 días	50	11	99	50
Total de reingresos por IC en 30 días	462	85	710	344

La **Figura 3** presenta el número acumulado de ingresos por empeoramiento de la IC (por 100 pacientes/año) (**Figura 3A**), y el número acumulado de reingresos en 30 días por IC (**Figura 3B**), en los grupos de pacientes tras emparejamiento. Estas gráficas suministran información descriptiva sobre los reingresos por IC. Se observa una separación precoz y continuada de las curvas según tratamiento con ISRA. Al tercer año de seguimiento, el número acumulado de hospitalizaciones por IC (por 100 pacientes/año) es 12,8 para los pacientes no tratados con IECAs ni con BRAs, en comparación con 4,9 para los pacientes tratados con IECAs o con BRAs, o con 7,2 para los pacientes tratados con IECAs o con BRAs, o con 9,0 para los pacientes que recibieron BRAs. Las diferencias entre tratamientos fueron 7,9 para tratamiento con IECAs, 5,6 para el tratamiento con IECAs o con BRAs, y 3,8 para el tratamiento con BRAs. Después del tercer año, estas diferencias se acrecientan para todos los grupos estudiados. Para valorar el impacto de la mortalidad sobre las tasas acumuladas de hospitalización, se ha usado el método de Gosh y Lin (28), que analiza la mortalidad como riesgo competidor. Aunque, estas estimaciones fueron ligeramente inferiores a las que ignoran la mortalidad, las diferencias entre grupos de tratamiento fueron mínimas.

Figura 3. Tasa acumulada de hospitalizaciones por IC (A) y de reingresos en 30 días por IC (B), tras emparejamiento. A

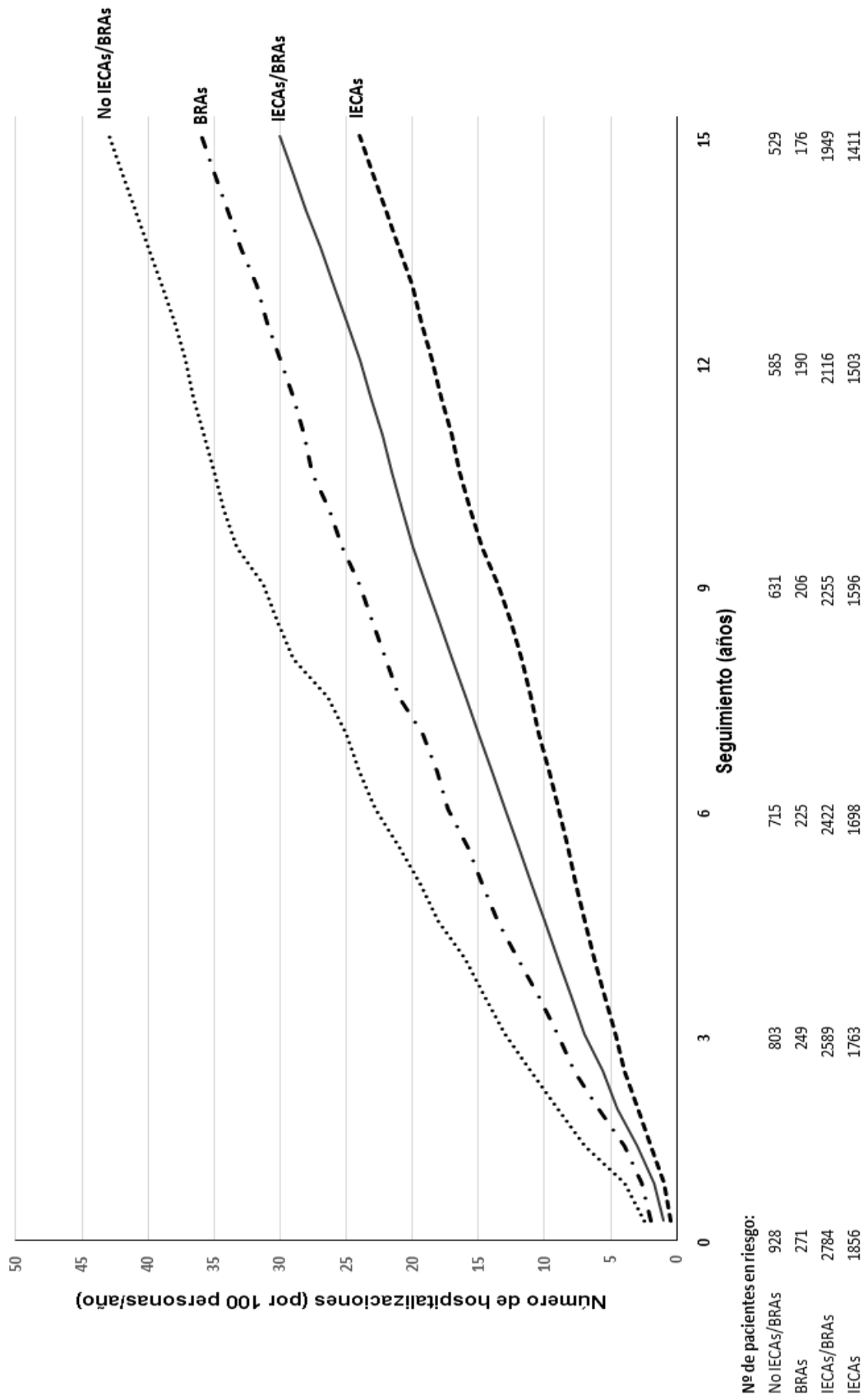
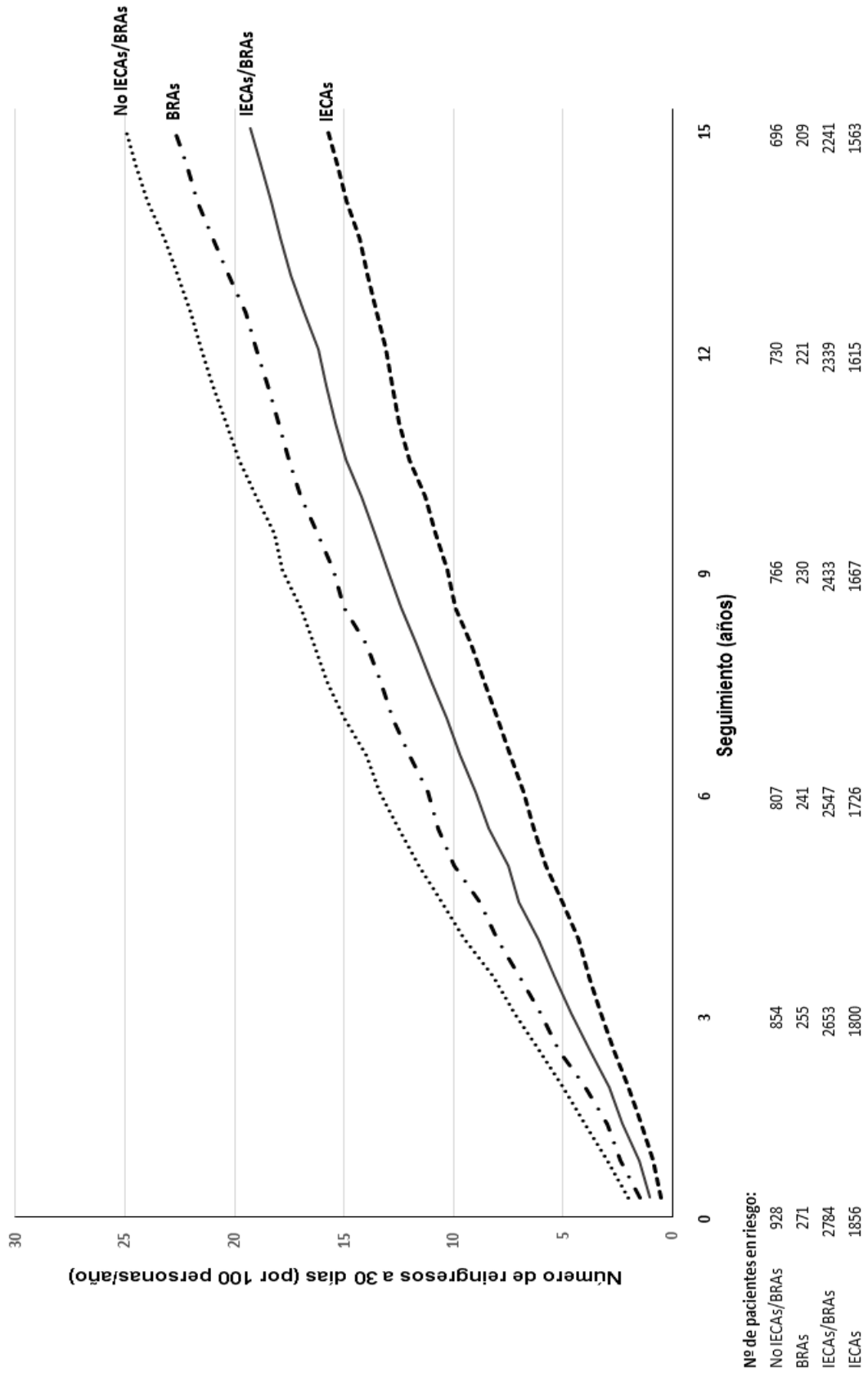


Figura 3. Tasa acumulada de hospitalizaciones por IC (A) y de reingresos en 30 días por IC (B), tras emparejamiento. B



La **Tabla 9** resume las estimaciones de los efectos del tratamiento con ISRAs (IECAs o BRAs) sobre las hospitalizaciones y los reingresos en 30 días por IC, aplicando cada uno de los métodos de análisis que se han utilizado. El riesgo de hospitalizaciones múltiples y de reingresos en 30 días reiterados, usando la distribución de Poisson, modelos de regresión binomial negativa, y el método de Andersen-Gill, fue menor que el obtenido empleando modelos de riesgo proporcional. Así mismo, el riesgo de hospitalizaciones y de reingresos en 30 días, empleando modelos de fragilidad global, que estiman la reiteración de las hospitalizaciones y de los reingresos en 30 días, contabilizando la muerte como variable de censura (33), fueron menores que los coeficientes de riesgo.

La relación entre el tratamiento con ISRAs y la reducción de la mortalidad (global y cardiovascular), de los ingresos por IC y, de los reingresos en 30 días por IC, se mantuvo con independencia de la comorbilidad de los pacientes (eventos cardiovasculares previos, diabetes, hipertensión, anemia, enfermedad renal crónica o hiponatremia), y del uso de otros fármacos.

**Tabla 9. Relación del tratamiento con ISRAs con las hospitalizaciones por IC y con los reingresos en 30 días.
Análisis mediante diversos métodos.**

	IECAs		BRAs		IECAs/BRAs	
	Efecto del tratamiento (IC 95%)	p	Efecto del tratamiento (IC 95%)	p	Efecto del tratamiento (IC 95%)	p
Hospitalizaciones por IC						
Hazard ratios para 1ª hospitalización por IC	0.77 (0.70-0.85)	<.001	0.86 (0.80-0.93)	<.001	0.81 (0.76-0.87)	<.001
Rate ratios para ingreso por IC						
Poisson	0.66 (0.60-0.73)	<.001	0.71 (0.66-0.77)	<.001	0.69 (0.63-0.76)	<.001
Binomial negativo	0.63 (0.57-0.70)	<.001	0.68 (0.61-0.76)	<.001	0.65 (0.59-0.73)	<.001
Andersen-Gill (robust SE)	0.68 (0.60-0.70)	<.001	0.72 (0.67-0.80)	<.001	0.70 (0.61-0.80)	<.001
Modelo Joint frailty						
Rate ratio	0.62 (0.56-0.70)	<.001	0.69 (0.62-0.77)	<.001	0.65 (0.57-0.74)	<.001
Hazard ratio	0.82 (0.77-0.88)	.016	0.90 (0.86-0.95)	.038	0.88 (0.82-0.94)	.022
Reingresos en 30 días por IC						
Hazard ratios Reingreso en 30 días	0.81 (0.76-0.86)	<.001	0.89 (0.84-0.94)	<.001	0.85 (0.79-0.91)	<.001
Rate ratios para reingreso en 30 días por IC						
Poisson	0.70 (0.65-0.76)	<.001	0.76 (0.69-0.84)	<.001	0.74 (0.68-0.80)	<.001
Binomial negativo	0.68 (0.60-0.76)	<.001	0.73 (0.68-0.79)	<.001	0.69 (0.61-0.77)	<.001
Andersen-Gill (robust SE)	0.74 (0.68-0.80)	<.001	0.77 (0.70-0.85)	<.001	0.75 (0.68-0.82)	<.001
Modelo Joint frailty						
Rate ratio	0.63 (0.56-0.70)	<.001	0.74 (0.67-0.82)	<.001	0.60 (0.55-0.66)	<.001
Hazard ratio	0.76 (0.70-0.83)	.013	0.86 (0.75-0.97)	.029	0.77 (0.70-0.85)	.020

Relación multivariante entre el tratamiento con ISRAs y el pronóstico (Tabla 10). En un primer tipo de análisis, empleando un enfoque de intención de tratar, el tratamiento con IECAs se asoció con menor riesgo relativo de muerte por cualquier causa (24%), de muerte por causa cardiovascular (28%), de hospitalización por IC (18%) y, de reingreso en 30 días por IC (34%), en comparación con los pacientes no tratados con IECAs, tras ajuste por características socio-demográficas, comorbilidad, uso de otras medicaciones durante el seguimiento, y la propensión para ser tratado con IECAs (**Tabla 10**).

En el segundo tipo de análisis, el tiempo real de tratamiento con ISRAs se relacionó con un riesgo menor aún de muerte (por cualquier causa o por causa cardiovascular), de hospitalización por IC y de reingreso en 30 días por IC, en comparación con los períodos de tiempo que no tomaban ISRAs (**Tabla 10**).

Tabla 10. Asociación multivariante del inicio de tratamiento con ISRAs y el pronóstico de pacientes con ICFEp tras emparejamiento.

	HR ajustada (IC 95%)	
	ITT ^a	EDT ^b
<u>IECAs</u>		
Mortalidad global ^c	0.76 (0.66-0.86)	0.74 (0.67-0.82)
Mortalidad cardiovascular ^c	0.72 (0.66-0.78)	0.70 (0.65-0.75)
Hospitalización por IC ^c	0.82 (0.74-0.90)	0.77 (0.69-0.86)
Reingreso en 30 días por IC ^c	0.66 (0.60-0.73)	0.63 (0.57-0.70)
Visitas ^c	0.86 (0.71-1.01)	0.87 (0.72-1.02)
<u>BRAs</u>		
Mortalidad global ^c	0.88 (0.80-0.96)	0.84 (0.76-0.92)
Mortalidad cardiovascular ^c	0.87 (0.80-0.94)	0.78 (0.73-0.83)
Hospitalización por IC ^c	0.90 (0.80-1.00)	0.86 (0.78-0.99)
Reingreso en 30 días por IC ^c	0.86 (0.70-1.00)	0.83 (0.70-0.96)
Visitas ^c	0.94 (0.82-1.06)	0.93 (0.80-1.05)
<u>IECAs/BRAs</u>		
Mortalidad global ^c	0.81 (0.70-0.92)	0.73 (0.64-0.83)
Mortalidad cardiovascular ^c	0.81 (0.69-0.93)	0.69 (0.58-0.70)
Hospitalización por IC ^c	0.88 (0.80-0.96)	0.81 (0.70-0.92)
Reingreso en 30 días por IC ^c	0.67 (0.61-0.73)	0.64 (0.60-0.69)
Visitas ^c	0.85 (0.68-1.02)	0.86 (0.70-1.02)

Abreviaturas: **BRAs**, Bloqueantes de los receptores de angiotensina. **HR**, hazard ratio. **IC**, intervalo de confianza. **ICFEp**, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. **IECAs**, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. **ITT**, intención de tratar. **ISRAs**, inhibidores del sistema renina-angiotensina. **EDT**, exposición dependiente del tiempo.

^a En este análisis se assume que los pacientes que iniciaron tratamiento con ISRAs han continuado cumpliendo dicha terapia, independientemente que los pacientes recogieran o no sus prescripciones mensuales de ISRAs. Se ha realizado este mismo de análisis para el resto de los medicamentos.

^b En este otro tipo de análisis, se considera el tiempo real que los pacientes han estado tomando ISRAs durante el seguimiento, estimado según la recogida mensual de prescripciones de ISRAs. Se ha realizado este mismo de análisis para el resto de los medicamentos.

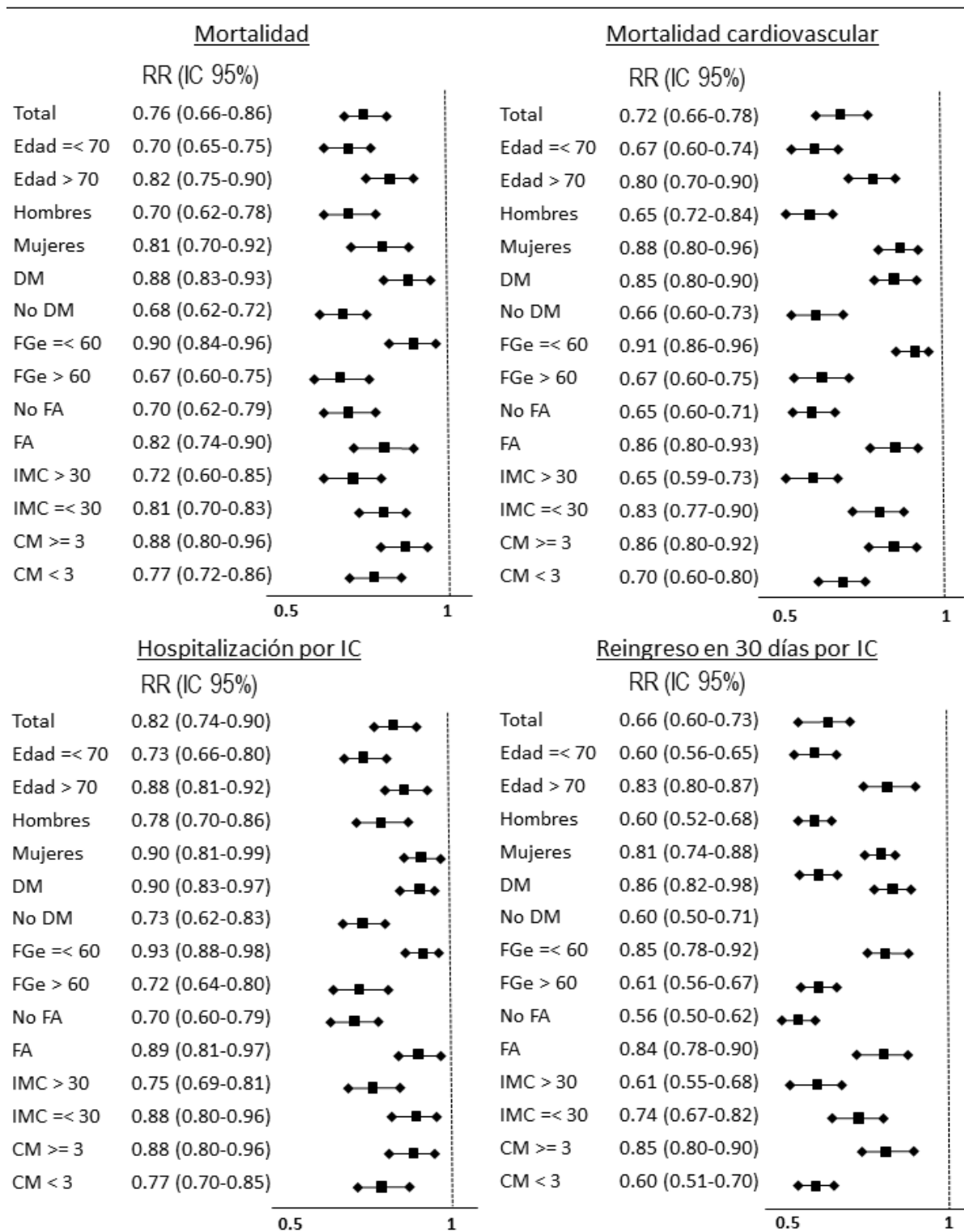
^c En los modelos estratificados de Cox se han incluido como co-variables las 75 que aparecen numeradas en la Tablas 1 a 6.

La relación del tratamiento con ISRAs (IECAs o BRAs) con la reducción de la mortalidad (global y cardiovascular) y la morbilidad (hospitalización por IC y reingreso en 30 días por IC) se mantuvo con independencia que, los pacientes antes de su inclusión o durante el seguimiento hubieran presentado eventos

cardiovasculares (cardiopatía isquémica, AVC/AIT, isquemia arterial periférica), u otras comorbilidades (diabetes, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, hipercolesterolemia total/LDL, EPOC, enfermedad renal crónica, anemia, hiponatremia) (mayor HR = 0,81 [IC 95%: 0,73-0,90] vs. mayor HR = 0,70 [0,61-0,79], $p < 0,01$ en todos los casos).

Análisis de subgrupos. Se ha analizado la posible heterogeneidad de los efectos del tratamiento con ISRAs en subgrupos de pacientes (menores 70 años vs. 70 o más años, hombres vs. mujeres, diabéticos vs. no diabéticos, FGe menor de 60 ml/min vs. 60 o más ml/min, fibrilación auricular vs. no fibrilación auricular, IMC menor de 30 Kg/m² vs. 30 o más Kg/m², menos de 3 comorbilidades vs. 3 o más comorbilidades) tratados con IECAs (**Figura 4**) o con BRAs (**Figura 5**), aplicando modelos de riesgos proporcionales, con $p < 0,05$ (35). Los resultados de este tipo de análisis están limitados por el escaso número de pacientes tratados con BRAs (271 pacientes) (**Figura 5**).

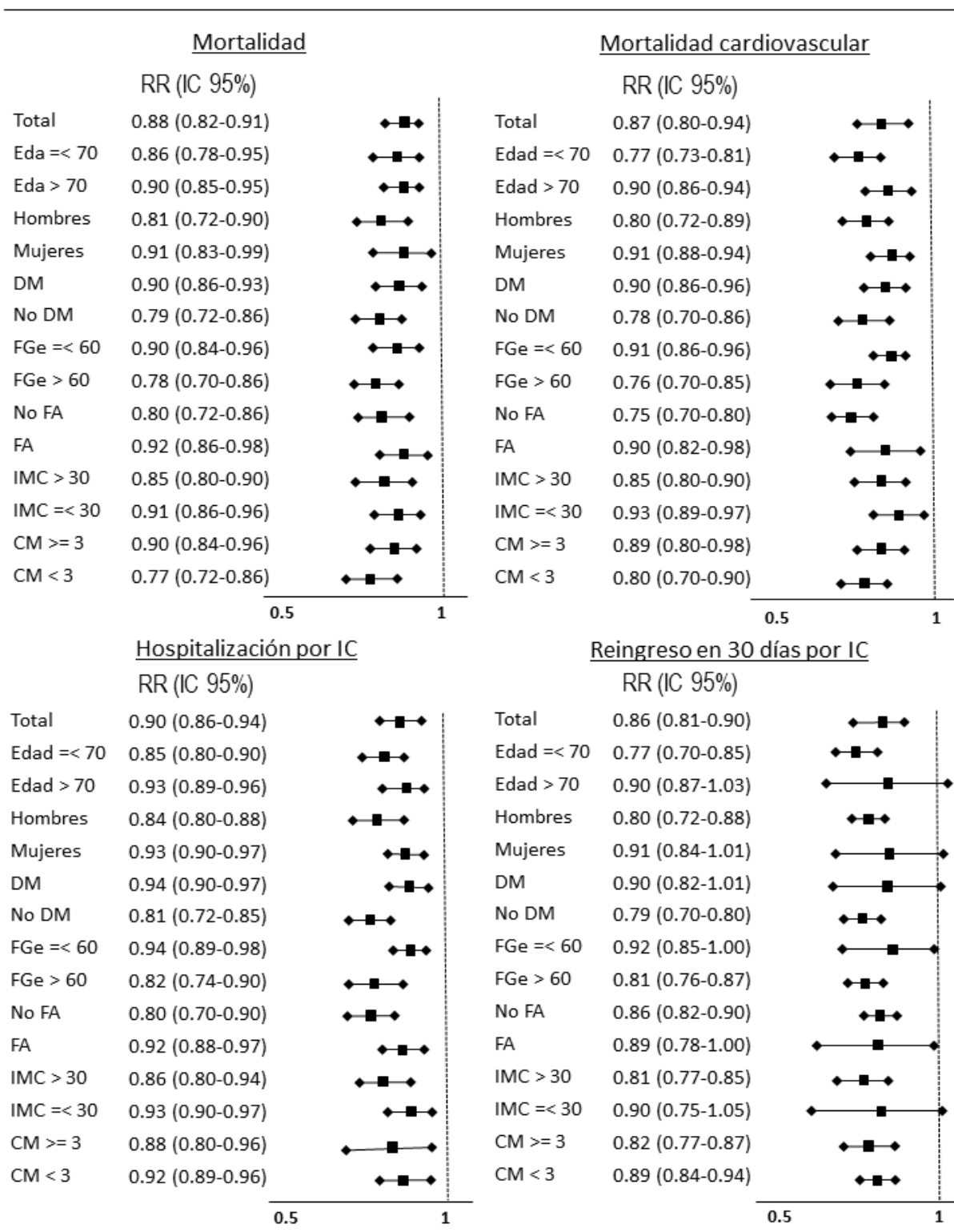
Figura 4. Análisis en subgrupos de pacientes con ICFEp tratados con IECAs vs. No tratados con IECAs/BRAs.



Abreviaturas: BRAs, bloqueantes de receptores de angiotensina. CM, comorbilidades. DM: Diabetes mellitus. FA, fibrilación auricular. FGe, filtrado glomerular estimado. IC, insuficiencia cardíaca. ICFEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. IMC, índice de masa corporal. RR, riesgo relativo.

El tratamiento con IECAs se relacionó con un mejor pronóstico en todos los subgrupos de pacientes analizados, aunque la edad, el sexo, la diabetes, la enfermedad renal crónica, la fibrilación auricular y el grado de comorbilidad, atenuaron el efecto beneficioso del tratamiento con IECAs. Por el contrario, la obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$) se relacionó con un mejor pronóstico de los pacientes tratados con IECAs (**Figura 4**). Así mismo, el tratamiento con BRAs se relacionó con un mejor pronóstico (mortalidad, mortalidad CV y hospitalizaciones) en todos los subgrupos de pacientes analizados, aunque la edad, el sexo, la diabetes, la enfermedad renal crónica, la fibrilación auricular y el grado de comorbilidad, atenuaron el efecto beneficioso del tratamiento con BRAs. Por el contrario, la obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$) se relacionó con un mejor pronóstico de los pacientes tratados con BRAs (**Figura 5**). No obstante, en el análisis de subgrupos, no hubo relación del tratamiento con BRAs con el riesgo de reingreso en 30 días por IC (**Figura 5**).

Figura 5. Análisis en subgrupos de pacientes con ICFEp tratados con BRAs vs. No tratados con BRAs/IECAs.



Abreviaturas: **BRAs**, bloqueantes de receptores de angiotensina. **CM**, comorbilidades. **DM**: Diabetes mellitus. **FA**, fibrilación auricular. **FGe**, filtrado glomerular estimado. **IC**, insuficiencia cardíaca. **ICFEp**, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. **IECAs**, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. **IMC**, índice de masa corporal. **RR**, riesgo relativo

DISCUSSION

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRAs) son fármacos con amplio impacto en Medicina cardiovascular, ya que mejoran el pronóstico de pacientes con disfunción ventricular izquierda, tras un síndrome coronario, o con insuficiencia cardíaca, con hipertensión arterial, con nefropatía crónica, con arteriopatía periférica, con diabetes mellitus, o con un evento cerebro-vascular (infarto cerebral o accidente isquémico transitorio). Aunque, el tratamiento con IECAs disminuye la mortalidad de los pacientes con IC y fracción de eyección reducida (ICFEr), el papel de estos fármacos en el tratamiento de la ICFEp no se ha definido (1, 2).

En el presente estudio prospectivo, analizado tras emparejamiento mediante coeficientes de propensión para recibir tratamiento con IECAs o con BRAs, el inicio de tratamiento con IECAs o con BRAs se asocia con mayor supervivencia y con menor tasa de hospitalizaciones y de reingresos en 30 días de pacientes con ICFEp incidente.

Un ensayo clínico (12), y numerosos varios observacionales (13-16) no encuentran relación entre el tratamiento con IECAs y el pronóstico de pacientes con ICFEp (13-16). Dos meta-análisis (3, 24) y numerosos estudios observacionales (4-11) sí que observan relación del tratamiento con IECAs con la reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones de pacientes con ICFEp. Entre los estudios observacionales, sólo nuestro estudio previo en una reducida muestra de pacientes con ICFEp se realizó en la comunidad (pacientes hospitalizados y no hospitalizados) (10), mientras que el resto de estos estudios

se han realizado en pacientes tras hospitalización por IC, ignorando la duración de la IC (tiempo desde el diagnóstico de IC hasta su inclusión en el estudio), registrando información sobre prescripción de IECAs sólo del alta hospitalaria y, sin monitorización del cumplimiento del tratamiento con IECAs o con otros fármacos cardiovasculares (4-9, 11, 13-16). Los estudios que no han encontrado relación del tratamiento con IECAs con el pronóstico de pacientes con ICFEp están limitados por muestras de pacientes pequeñas, corto período de seguimiento, y escasos datos sobre comorbilidad de los pacientes (13-16). A pesar de que, el único ensayo clínico realizado (estudio PEP-CHF) (12) no demuestra beneficio del tratamiento con IECAs sobre la mortalidad de pacientes con ICFEp, hubo una tendencia al beneficio sobre variables primarias y secundarias. El estudio tiene varias limitaciones, sesgo de selección, insuficiente muestra de pacientes, y elevada tasa de entrecruzamientos en el tratamiento (o no tratamiento) de los pacientes, las cuales podrían haber sesgado los resultados hacia la ausencia de beneficio.

Dos ensayos clínicos, CHARM preserved (17) y I-PRESEVED (18), y varios estudios observacionales (9, 20, 21) no encuentran beneficio del tratamiento con BRAs sobre el pronóstico de pacientes con ICFEp. Sin embargo, los resultados de estos estudios se encuentran limitados por muestras insuficientes de pacientes y por ajustes no adecuados para factores pronóstico conocidos (11, 25-27). Los ensayos clínicos aleatorizados se caracterizan por criterios de inclusión muy estrictos, mientras que los pacientes con IC suelen ser mayores con varias comorbilidades (19). Por ello, los pacientes que participan en ensayos clínicos representan un grupo seleccionado, el cual suele ser poco representativo de los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por el contrario, los estudios

observacionales y los registros de pacientes son los que incluyen pacientes habitualmente tratados (19).

El presente estudio no permite dilucidar los mecanismos por los que el tratamiento con ISRAAs mejora la supervivencia de pacientes con ICFEp, pero existen varias posibilidades al respecto. La inhibición del SRA tiene efectos beneficiosos sobre la hipertrofia del VI y sobre la fibrosis miocárdica, aumenta la distensibilidad arterial facilitando la función del VI y mejorando la perfusión coronaria, y con ello mejora la relajación y la rigidez diastólicas del VI (19). Así mismo, la inhibición del SRA tiene efectos protectores sobre la remodelación del VI y mejora el pronóstico de pacientes con fibrilación auricular, que es muy frecuente en pacientes con ICFEp, empeorando el pronóstico de los mismos (19).

Nuestro estudio se caracteriza por su diseño prospectivo, con registro meticuloso de un importante número de variables en una numerosa cohorte de pacientes diagnosticados por vez primera de ICFEp, con una ecocardiografía válida en todos ellos (FEVI \geq 50%), y seguidos durante 15 años (seguimiento mediano 7,94 años). Los pacientes presentan características socio-demográficas y clínicas representativas de la práctica clínica habitual. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de ICFEp como pacientes externos (antes del primer ingreso por IC) (80,2%). Durante el seguimiento, tanto el registro de variables, como la monitorización del seguimiento, han sido meticulosos. Se han realizado rigurosos análisis estadísticos de los resultados, con el fin de que nuestras observaciones pudieran tener utilidad en el diseño futuro de otros estudios no observacionales.

Limitaciones. La primera limitación se deriva del diseño observacional del estudio, lo cual no permite descartar por completo factores residuales de confusión no determinados y sesgos en la selección de los pacientes, que pudieran justificar los resultados obtenidos. Aunque nuestro estudio sea más representativo y generalizable que los ensayos clínicos, los pacientes que se excluyeron por desconocimiento de su FEVI, eran mayoritariamente mujeres añosas con importante comorbilidad. Esto sugiere que, incluso en nuestra cohorte con criterios de inclusión no selectivos, no es posible eliminar por completo el sesgo de selección y limitación de la generalización de los resultados que pueden ocurrir en los ensayos clínicos. Para contrarrestar estas debilidades del diseño de nuestro estudio, se ha realizado un análisis mediante emparejamiento por coeficientes de propensión para recibir tratamiento con IECAs o con BRAs, ajustando para un gran número de características socio-demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con ICfEp.

La muestra de pacientes que iniciaron tratamiento con BRAs es reducida (271 pacientes). Por tanto, las conclusiones sobre la relación del tratamiento con BRAs y el pronóstico de pacientes con ICfEp tienen menor consistencia.

No disponemos de niveles de péptidos natriuréticos (BNP) en todos los pacientes, lo cual es un instrumento muy importante en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con IC (1, 2).

Tampoco disponemos de información sobre el estado funcional y de calidad de vida de nuestros pacientes.

Finalmente, el estudio ha sido realizado en un solo centro y, en una zona específica del sur de España, con una población uniforme de raza blanca, con niveles socio-económico y educativo medio-bajo, con aseguramiento público universal que, le permite acceso gratuito al sistema sanitario (visitas, pruebas,

ingresos y medicación). Numerosos estudios han comunicado diferencias geográficas nacionales e internacionales en las tasas de eventos de pacientes con ICFEp (36).

Los hallazgos de los estudios observacionales, en el mejor de los casos, son útiles para establecer hipótesis. Para obtener conclusiones definitivas sobre la influencia del tratamiento con ISRAs sobre el pronóstico de pacientes con ICFEp, se precisan ensayos clínicos aleatorizados. Mientras tanto, nuestros datos señalan que el inicio de tratamiento con ISRAs se asocia con una reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones de pacientes con ICFEp incidente.

CONCLUSIONES

En el presente estudio prospectivo analizado mediante emparejamiento por coeficientes de propensión (*propensity scores*) para recibir tratamiento con IECAs o con BRAs, se observa que:

1. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) se asocia con una reducción de la mortalidad (global y cardiovascular), de los ingresos por IC y, de los reingresos en 30 días por IC de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (ICFEp).
2. El tratamiento con bloqueantes de receptores de angiotensina (BRAs) se asocia con una reducción de la mortalidad (global y cardiovascular) y de los ingresos por IC de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (ICFEp).
3. La relación del beneficio del tratamiento con IECAs con el pronóstico de los pacientes con ICFEp incidente fue mayor que la del tratamiento con BRAs, si bien la muestra de pacientes tratados con BRAs (271 paciente) limita nuestros resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 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. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017; 23:628-651.
3. Fu M, Zhou J, Sun A, Zhang S Zhang C, Zou Y, Fu M, Ge J. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction – A meta-analysis of 7 prospective clinical studies. *Int J Cardiol* 2012; 155:33-38.
4. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J* 1997; 134:188-195.
5. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: Clinical features, outcomes, and the use of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000; 109:605-613.

6. Grigorian LG, Roman AV, Ramos PM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prescription is associated with longer survival among patients hospitalized for congestive heart failure who have preserved systolic function: A long-term follow-up study. *J Card Fail* 2006; 12:128-133.
7. Tribouilloy C, Rusinaru D, Leborgne L, et al. Prognostic impact of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101:639-644.
8. Komukai K, Hidenori Yagi H, Ogawa T, Date T, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Taniguchi I, Yoshimura M. Inhibition of the Renin-Angiotensin System Prevents Re-Hospitalization of Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Circ J* 2008; 72: 2004-2008.
9. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2012; 308:2108-2117.
10. Gomez Soto FM, Romero SP, Bernal JA, Escobar MA, Puerto JL, Andrey JL, Almenara J, Gomez F. Mortality and morbidity of nonsystolic heart failure treated with angiotensin converting enzyme inhibitors: a propensity adjusted case control study. *Int J Cardiol*. 2010 Mar 18;139:276-282.
11. Shamagian LG, Varela-Roman A, Mazón-Ramos P, Rigueiro-Veloso P, Bandín-Diéguéz A, González-Juanatey JR. Angiotensin-converting enzyme

inhibitors prescription is associated with longer survival among patients hospitalized for congestive heart failure who have preserved systolic function: a long-term follow-up study. *J Cardiac Fail* 2006; 12:128-133.

12. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27:2338-2345.

13. Dauterman KW, Go AS, Rowell R, Gebretsadik T, Gettner S, Massie BM. Congestive heart failure with preserved systolic function in a sample of community hospitals. *J Card Fail* 2001; 7:221-228.

14. Ahmed A, Roseman JM, Duxbury AS, Allman RM, DeLong JF. Correlates and outcomes of preserved left ventricular systolic function among older adults hospitalized with heart failure. *Am Heart J* 2002; 144:365-372.

15. Mujib M, Patel K, Fonarow GC et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and outcomes in HF and preserved EF. *Am J Medicine* 2013; 126:401-410.

16. Shah R, Wang Y, Foody JM, Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers on survival in patients \geq 65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J cardiol* 2008; 101:217-222.

17. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K Et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003; 362:777-781.
18. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New Engl J Med* 2008; 359:2456-2467.
19. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev* 2017; 22:775-782.
20. Sueta CA, Russo A, Schenck A, Brown DW, Simpson RJ. Effect of angiotensin-converting inhibitor or angiotensin receptor blocker on one-year survival in patients ≥ 65 years hospitalized with a LVEF $\geq 50\%$. *Am J Cardiol* 2003; 91:363-365.
21. Patel K, Fonarow GC, Kitzman DW et al. Angiotensin receptor blockers and outcomes in real-world older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a propensity-matched inception cohort clinical effectiveness study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:1179-1188.
22. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446.

23. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KB, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194-202
24. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:929-937.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic morbidity in longitudinal studies: development and validation. *Chronic Dis* 1987; 40:373-383.
26. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101:2118-2121.
27. A'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17:2265-2281.
28. Ghosh D, Lin DY. Nonparametric analysis of recurrent events and death. *Biometrics* 2000; 56:554-562.
29. Glynn RJ, Buring JE. Ways of measuring rates of recurrent events. *BMJ* 1996; 312:364-367.

30. Greenwood M, Yule GU. An inquiry into the nature of frequency distributions representative of multiple happenings with particular reference to the occurrence of multiple attacks of disease or of repeated accidents. *J Royal Stat Society* 1920; 83:255-279.
31. Lin DY, Wei LJ. The robust inference for the Cox proportional-hazards model. *J Am Stat Assoc* 1989; 84:1074-1078.
32. Rosenbaum PR. Sensitivity analysis for matching with multiple controls. *Biometrika* 1988; 75:577-581.
33. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, Granger CB, Michelson EI, Ostergren J, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16:33-40.
34. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model.* New York, NY. Springer; 2000.
35. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, Massie BM, Zile MR, Carson PE, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *Eur J Heart Fail,* 2015;17:925-935.
36. Kirstensen SL, Kober L, Jhund PS, Solomon SD, Kjekshus J, McKelvie RS. et al. International geographic variation in event rates in trials of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circulation* 2015; 131:43-53.