

## Tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud de Agost, Alicante

### RESUMEN

La terapia de primera línea para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) incluye un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT-2) para pacientes sin contraindicaciones, educación sobre el autocuidado de la IC, ejercicio, pérdida de peso para pacientes con obesidad y diuréticos (generalmente de asa) en pacientes con congestión.

**Palabras clave:** tratamiento, insuficiencia cardíaca, fracción de eyección preservada, iSGLT-2, diuréticos.

### OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

En el abordaje de la IC es necesario:

- Promover estilos de vida saludables, educando al paciente y su familia acerca de la enfermedad, implicándolos en su cuidado y tratamiento.
- Detectar y tratar energicamente los factores de riesgo cardiovascular.
- Iniciar el tratamiento de base de la IC de forma precoz.
- Realizar el seguimiento periódico del paciente, acorde con objetivos individualizados.
- Valorar el cumplimiento dietético, de ejercicio y la adherencia al tratamiento.
- Reconocer los signos de alarma, a fin de ajustar los tratamientos.
- Atender a las comorbilidades del paciente, revisando sus tratamientos para evitar interacciones de los fármacos y minimizar efectos adversos.
- Realizar revisiones frecuentes en pacientes que hayan sufrido un deterioro o que hayan cambiado recientemente de medicación.
- Planificar con antelación la atención mediante visitas domiciliarias programadas (médicas y de enfermería) a los pacientes con continuas descompensaciones.

En la ICFEp es fundamental conocer qué comorbilidades la acompañan, pues el tratamiento de estas determina la mejoría

clínica de los pacientes: entidades cardiovasculares concomitantes<sup>1</sup> como la fibrilación auricular, la hipertensión arterial presente en aproximadamente un 70 % de los pacientes con ICFEp, la hipertensión pulmonar, la enfermedad coronaria, valvulopatías, la enfermedad renal crónica, la anemia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluso la ferropenia sin franca anemia. La obesidad es un factor de riesgo de IC<sup>2</sup> pero se desconoce el impacto de los tratamientos para la obesidad en la aparición de IC. Los sujetos obesos también pueden tener títulos de péptido natriurético falsamente reducidos<sup>3</sup>. Pero sin duda la comorbilidad de mayor peso es la presencia de diabetes, por tener más riesgo de eventos y poder presentar un mayor número de complicaciones<sup>4</sup>. Las recomendaciones de guías internacionales para el tratamiento de la IC son similares para los pacientes con y sin diabetes<sup>5</sup>.

Así el tratamiento de la ICFEp se basa en la optimización del manejo de las comorbilidades e incluye recomendaciones generales, tratamiento no farmacológico y farmacológico<sup>6</sup>.

### RECOMENDACIONES GENERALES DE CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA

El autocuidado de la IC se define como la adherencia a los fármacos y las restricciones de sodio, calorías y líquidos junto con el ejercicio y el control del peso, el control de los signos vitales y de los síntomas de la insuficiencia cardíaca.

Las recomendaciones son comunes a todo paciente con IC, independientemente de su FEVI. El enfoque ha de ser individualizado-personalizado, buscando estabilizar clínicamente al paciente y mejorar su calidad de vida; es fundamental prevenir o evitar los factores precipitantes de la IC, y saber reconocer los síntomas y signos de descompensación, por parte del paciente y familiares-cuidadores; con un seguimiento cercano de Atención Primaria, medida primordial en el tratamiento en evitación de descompensaciones.

En cuanto al peso, no hablamos de peso ideal; el peso que debe tomarse como referencia es aquel que el paciente tiene en ausencia o presencia de mínimos síntomas y signos congestivos (*peso seco*). Se recomienda el control diario del peso, ingesta y diuresis en pacientes en situación inestable o en clase funcional III-IV de la NYHA. En pacientes estables y en clase funcional II de la NYHA, es suficiente realizarlo 1-2 veces por semana.

El incremento brusco de peso (>2 kg en 3 días), se debe a la retención hidrosalina que suele preceder a las reagudizaciones. El autocontrol del peso sirve para detectar esta situación en fases iniciales, ya que el cambio significativo en el edema periférico aparece cuando el paciente ha retenido unos 5 litros o más de líquido. En esta situación estaría indicado aumentar la dosis de diuréticos e informar a su médico.

Los pacientes con IC no necesitan rutinariamente limitar el consumo de líquidos. Si la sintomatología es moderada se puede restringir el aporte hídrico a 2 litros/día. En pacientes con IC avanzada, sobre todo con hiponatremia, se debe limitar hasta 1-1,5 litros/día. Pacientes que presentan de forma concomitante vómitos o diarrea por cualquier circunstancia, deben aumentar la ingesta hídrica, a fin de compensar las pérdidas.

En lo referente a la dieta, apostamos por la dieta mediterránea, con sobradas evidencias en enfermedad cardiovascular. Para los pacientes con obesidad e ICFEp, la pérdida de peso modesta (es decir 6,6 %) inducida a través de la restricción calórica (reducción en la ingesta de energía de 400 kcal/día) mejoró el estado funcional<sup>7</sup>. En estudios observacionales, una mayor pérdida de peso relativo (22 %, como con cirugía bariátrica) se ha asociado con cambios favorables en la estructura y función cardíaca en personas con obesidad sin IC<sup>8</sup>.

Las personas con IC deben evitar la ingesta excesiva de sal (> 6 g de sodio/día). En pacientes estables se recomienda < 3 g de sodio/día, que se consigue prescindiendo de alimentos con alto contenido en sodio (precocinados, conservas, congelados, embutidos, salazones, aperitivos, quesos curados o semicurados y condimentos salados), cocinando con poca sal y no usando el

salero de mesa. Hay que prestar especial atención a la sal oculta (bicarbonato sódico, comprimidos efervescentes, sustitutos de la sal, agua mineral con alto contenido de sodio, etc.). Las dietas muy restrictivas son mal toleradas, por eso solo se recomiendan en situaciones de descompensación o cuando se requieren dosis muy elevadas de diuréticos<sup>9</sup>.

El ejercicio físico se debe prescribir teniendo en cuenta las limitaciones físicas y funcionales, así como la fragilidad y comorbilidad del paciente. Los beneficios del ejercicio mantenido se suelen apreciar ya a las 8-12 semanas, pero desaparecen si se deja de practicar<sup>10</sup>. Hay pruebas claras de una reducción de las hospitalizaciones por IC, observando también una tendencia hacia la reducción de la mortalidad. Así en una revisión sistemática y metaanálisis<sup>11</sup> se analizó la eficacia de la rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio físico, mostrando que esta no influye en la mortalidad por cualquier causa a corto plazo, pero sí mejora la mortalidad por cualquier causa a largo plazo (seguimiento > 12 meses), con un riesgo relativo de 0,88 (IC del 95 %: 0,75-1,02). También se asoció con una reducción de los ingresos hospitalarios por cualquier causa a corto plazo (RR = 0,70; IC del 95 %: 0,60-0,83) y una reducción del riesgo de hospitalización por IC (RR = 0,59; IC del 95 %: 0,42-0,84)<sup>12</sup>.

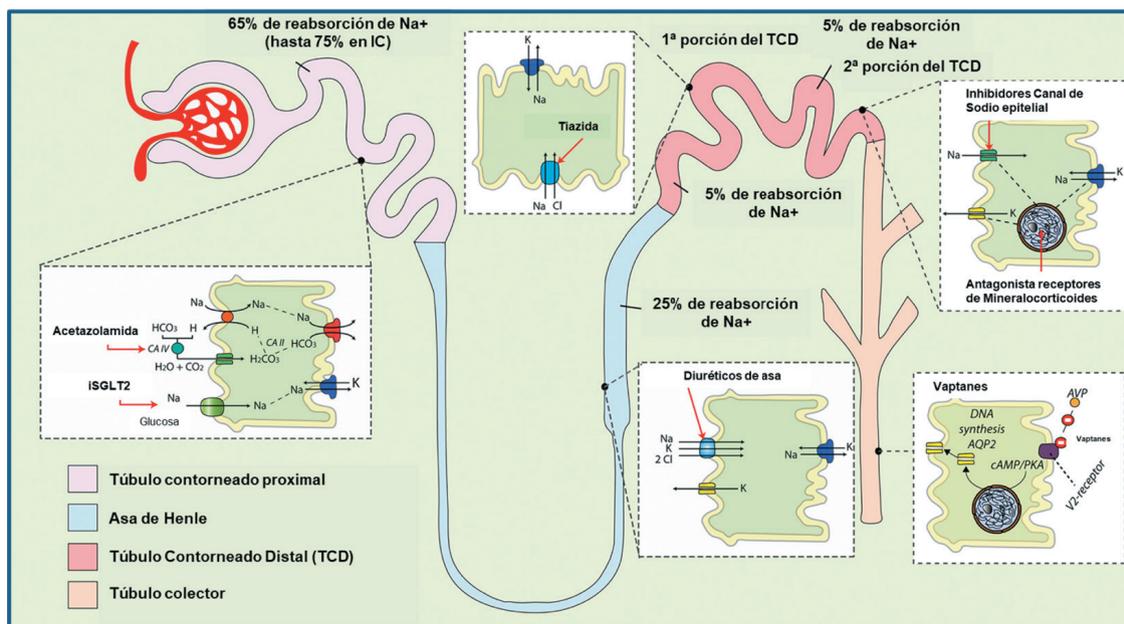
Finalmente, la rehabilitación cardíaca también mostró una mejoría clínica significativa en la calidad de vida de los pacientes con IC a corto plazo (medida mediante el *Minnesota Living With Heart Failure questionnaire*). Estos efectos se mantuvieron independientemente de si el ejercicio se realizaba en casa o fuera, de si formaba parte de un programa de ejercicio estructurado y del tipo de ejercicio (aeróbico o aeróbico con resistencia). Esta revisión<sup>13</sup> no pudo demostrar que un tipo de ejercicio, formato o contexto fuera superior a otro.

El tabaco es un conocido factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se recomienda una actitud proactiva, aconsejar, apoyar y motivar al paciente para que deje de fumar. Finalmente se ha de reducir la ingesta de alcohol y abstenerse por completo de su consumo en el caso de los pacientes con sospecha de miocardiopatía alcohólica.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ICFEp

Aunque se tiende a tratar a los pacientes con ICFEp con los mismos fármacos que han demostrado beneficios sobre la morbimortalidad en ICFE, los ensayos clínicos no han sido capaces de replicar estos buenos resultados en algunos de estos tratamientos en la ICFEp.

Figura 1. Uso de diuréticos en la insuficiencia cardíaca congestiva.



Fuente: Mullens et al.<sup>15</sup>

Dadas las características de estos pacientes (mayores, muy sintomáticos, frecuentemente con mala calidad de vida), un objetivo importante del tratamiento es aliviar los síntomas y mejorar su calidad de vida. Se debe estudiar a los pacientes en busca de comorbilidad cardiovascular y no cardiovascular y tratarla con intervenciones que hayan demostrado mejoría en los síntomas, calidad de vida y evolución, sin exacerbar la IC (Grado de evidencia I-C).

El tratamiento de primera línea para pacientes con congestión manifiesta incluye diuréticos de asa, como furosemida, torasemida o bumetanida, que reducen las presiones de llenado cardíaco para mejorar los síntomas de disnea y la capacidad de ejercicio, útiles en todos los tipos de IC (grado recomendación I-B), pudiendo disminuir el riesgo de hospitalización. En la IC, la vida media de eliminación de la torasemida es de 6 horas y es mayor que la de la furosemida (2,7 horas) o la bumetanida (1,3 horas). Tanto la torasemida como la bumetanida tienen una mayor biodisponibilidad que la furosemida. Sin embargo, un ensayo clínico pragmático abierto de 2023 aleatorizó a 2.859 pacientes (25 % con IC-FE<sub>p</sub>) para recibir torasemida versus furosemida y no mostró una diferencia significativa en las tasas de hospitalización después de 12 meses: 940 hospitalizaciones totales entre 536 pacientes en el grupo de torasemida y 987 hospitalizaciones totales entre 577 participantes en el grupo de furosemida, razón de tasas 0,94 (IC del 95 %: 0,84-1,07), independientemente de la FEVI<sup>14</sup>.

Los diuréticos de asa por vía intravenosa siguen siendo el tratamiento de primera línea en las descompensaciones agudas<sup>15</sup> (Figura 1). El diurético debe administrarse lo antes posible, tras una evaluación temprana y su dosis puede doblarse si la respuesta diurética es insuficiente; de no responder, debe combinarse entre sí para hacer un bloqueo secuencial de la nefrona. Las opciones incluyen en principio la intensificación<sup>16</sup> o el bloqueo doble de la nefrona mediante diuréticos de asa y tiazidas o dosis natriuréticas de antagonista del receptor de aldosterona (ARM). Esta combinación requiere una monitorización minuciosa para evitar la hipopotasemia, disfunción renal o hipovolemia. Como tratamiento de tercera línea, la amilorida o acetazolamida son opciones válidas.

En la IC crónica el objetivo del uso de diuréticos es mantener la euvolemia (*peso seco*) con la dosis más baja posible. Su empleo ha de restringirse en ausencia de sobrecarga hídrica, por ello la persistencia de congestión debe ser reevaluada en los tratamientos prolongados. La necesidad de diuréticos es un marcador del grado de control de la enfermedad, y así cualquier paciente que precise para su control dos o más comprimidos diarios de diurético no se puede considerar estable y su tratamiento de base debería ser optimizado<sup>17</sup>.

En la descompensación aguda, el aumento de 2,5 veces en la dosis oral previa de furosemida llevó a un mayor alivio de la disnea y un mayor cambio de peso y pérdida de fluidos, aunque con un empeoramiento transitorio de la función renal<sup>18</sup>.

Es también importante evitar fármacos que puedan descompensar la IC como: AINEs, corticoides, antidepresivos tricíclicos, glitazonas, betabloqueantes en IC inestable o calcioantagonistas no dihidropiridínicos en la ICfEr, así como presentaciones efervescentes en general (por su alto contenido en sodio).

Pero sin duda el gran avance en el tratamiento de la ICfEp, ha venido de la mano de los iSGLT-2. Los primeros resultados en ICfEp provienen de los estudios con sotagliflozina (iSGLT-2 con efecto inhibitorio también de la SGLT1 gastrointestinal, no autorizada en España). Esta molécula demostró en el estudio *SOLOIST-WHF*<sup>19</sup> y en el estudio *SCORED*<sup>20</sup> una disminución significativa en pacientes con DM2 del combinado de muerte CV, hospitalización y visitas a urgencias por IC, independientemente de la fracción de eyección ventricular izquierda, con resultados consistentes en sujetos con FEVI > 50 %.

En el estudio *EMPEROR-Preserved*<sup>21</sup>, ECA doble ciego, se asignaron al azar 5.988 pacientes con IC clase II-IV, con y sin DM2 y FEVI > 40 % a recibir empagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo, además de la terapia habitual. El resultado primario fue un compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Durante una mediana de 26,2 meses, se produjo un evento de resultado primario en 415 de 2.997 pacientes (13,8 %) en el grupo de empagliflozina y en 511 de 2.991 pacientes (17,1 %) en el grupo placebo, HR 0,79; IC del 95 %: 0,69-0,90 (P < 0,001). Este efecto se relacionó principalmente con un menor riesgo de hospitalización por IC en el grupo de empagliflozina. El número total de hospitalizaciones por IC fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo (407 frente a 541); HR 0,73; IC del 95 %: 0,61-0,88 (P < 0,001). Las infecciones genitales y del tracto urinario no complicadas y la hipotensión fueron más frecuentes con empagliflozina. En resumen, se redujo el objetivo primario, independientemente de la presencia de DM2, en un 21 %.

Más reciente es el estudio *DELIVER*<sup>22</sup>, ensayo también doble ciego, donde se asignaron aleatoriamente 6.263 pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin diabetes y una FEVI > 40 % a recibir dapagliflozina 10 mg o placebo, además de la terapia habitual. El objetivo principal fue el compuesto de muerte cardiovascular o empeoramiento de la IC (hospitalización por IC o visita a urgencias por IC que requiera tratamiento intravenoso aunque no curse con ingreso). Durante una mediana de 2,3 años, el resultado primario ocurrió en 512 de 3.131 pacientes (16,4 %) en el grupo de dapagliflozina y en 610 de 3.132 pacientes (19,5 %) en el grupo placebo, HR 0,82; IC del 95 %: 0,73-0,92 (P < 0,001). Se produjo un

empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en 368 pacientes (11,8 %) en el grupo de dapagliflozina y en 455 pacientes (14,5 %) en el grupo placebo (HR 0,79; IC del 95 %: 0,69-0,91); la muerte cardiovascular ocurrió en 231 pacientes (7,4 %) y 261 pacientes (8,3 %), respectivamente (HR 0,88; IC del 95 %: 0,74-1,05).

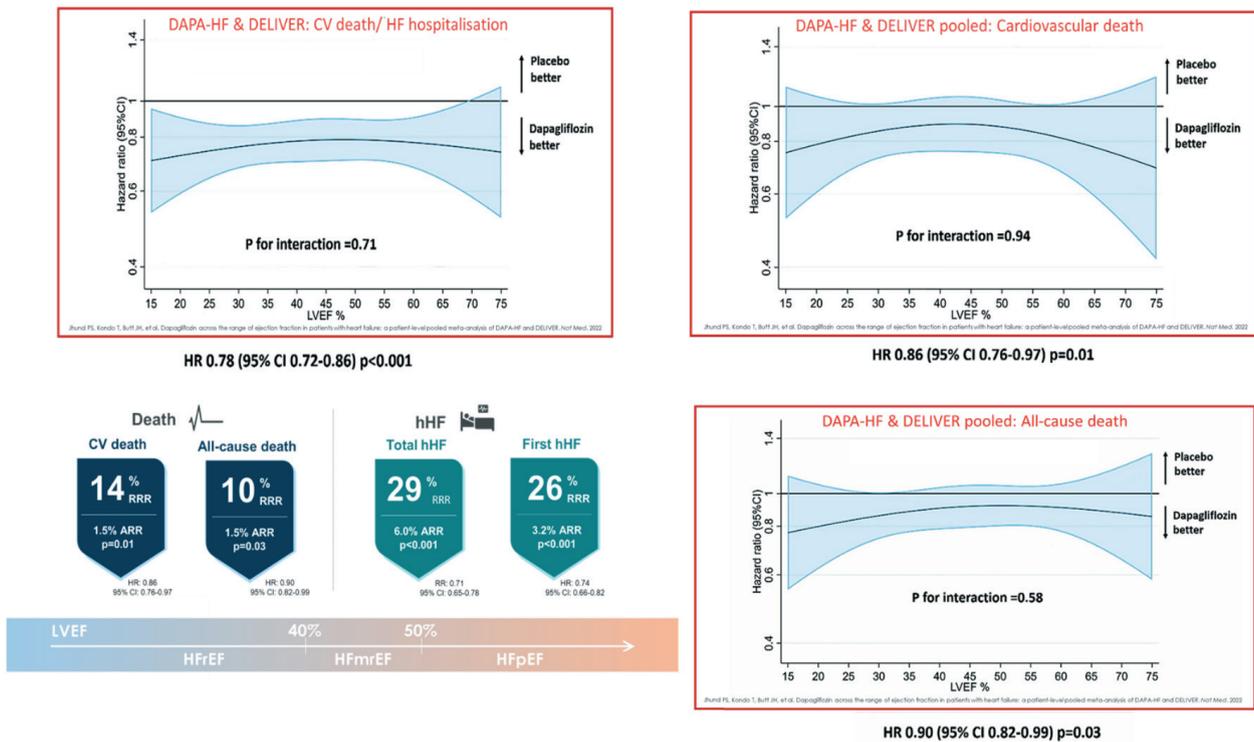
Los eventos totales y la carga de síntomas fueron menores en el grupo de dapagliflozina que en el grupo placebo. Los resultados fueron similares entre los pacientes con FEVI ≥ 60 % y aquellos con FEVI < 60 %, y en todos los subgrupos preespecificados, incluidos pacientes con o sin DM2. La incidencia de eventos adversos fue parecida en los dos grupos. En resumen, el objetivo primario, en pacientes con y sin diabetes se redujo en un 18 %. En el caso de dapagliflozina, esta extiende el beneficio a la mortalidad cardiovascular y por todas las causas cuando se analizan los datos combinados en ICfEr e ICfEp<sup>23</sup>.

En un reciente metaanálisis de cinco estudios, los inhibidores de SGLT-2 redujeron el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por IC, lo que respalda su papel como terapia fundamental en esta patología, independientemente de la fracción de eyección o el entorno de atención<sup>24</sup>. Y, además, estos beneficios fueron muy precoces en el tiempo, con diferencias apreciables ya desde los 18 días en el *EMPEROR PRESERVED* y 13 días en el *DELIVER*<sup>21,22</sup>.

En un análisis secundario preespecificado, agrupado y a nivel de participantes de los ensayos clínicos aleatorizados *DAPA-HF* y *DELIVER*<sup>26</sup>, se pudo evidenciar que las tasas de muerte CV en estos estudios, principalmente muerte súbita y muerte por IC, fueron más altas entre los pacientes con IC y FE más baja, mientras que las muertes no CV fueron en gran medida consistentes en todo el espectro de FEVI. En ese análisis conjunto sobre los 11.007 pacientes de los dos estudios<sup>23</sup>, dapagliflozina obtuvo una reducción de un 14 % de la mortalidad CV, estadísticamente significativa (HR = 0,86; IC del 95 %: 0,76-0,97) a lo largo de todo el rango de fracción de eyección (Figura 2).

Por ello, ante un paciente con fundadas sospechas diagnósticas de IC, en espera del ecocardiograma que determine su FEVI y posible etiología, hay que iniciar tratamiento con dapagliflozina o empagliflozina cuanto antes. De esta manera puede empezar a beneficiarse ya de una reducción en su riesgo de primera o sucesivas hospitalizaciones y de una mejora en su calidad de vida. Al ser este un efecto que se mantiene en todo el espectro de fracción de eyección, estos fármacos podrán continuarse independientemente del resultado del ecocardiograma, a lo largo de todo el curso evolutivo de la enfermedad. En pacientes

Figura 2. Principales resultados de los estudios de dapagliflozina en IC.



Fuente: Jhund et al.<sup>23</sup>

hospitalizados por IC aguda en todo el rango de FEVI, el estudio *EMPULSE*<sup>25</sup> demostró que el inicio del iSGLT-2 como parte de la atención habitual aporta un beneficio clínicamente significativo en 90 días, sin problemas de seguridad.

La carga de mortalidad de la ICFEp oscila entre el 10 % y el 30 % anual, la mayoría aún son muertes cardiovasculares, que comprenden el 51-60 % del total en los estudios epidemiológicos y ~70 % en ensayos clínicos. Entre las muertes cardiovasculares, la muerte súbita y la muerte por IC son las principales causas cardíacas. Las muertes no cardiovasculares, que van en aumento, constituyen una mayor proporción en ICFEp que en ICfEr.

Las reducciones en la mortalidad CV con dapagliflozina en todo el espectro CV parecen estar asociadas con tasas más bajas de muerte súbita y muerte por IC progresiva. Estos datos brindan apoyo adicional para el uso de inhibidores de SGLT-2 a la hora de tratar a los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, independientemente de la FEVI.

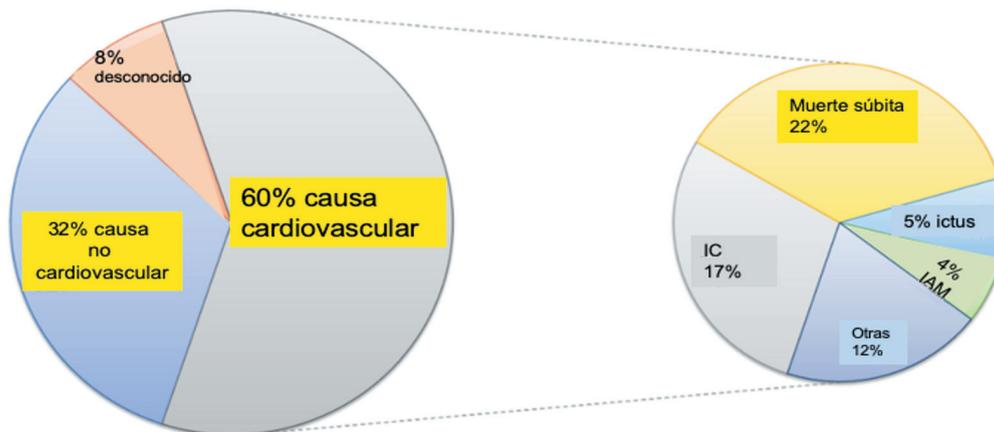
Los iSGLT-2 están contraindicados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), antecedentes de cetoacidosis, infecciones genitourinarias recurrentes o tasa de filtración glomerular estimada inferior a 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es esperable glucosuria y aumento de 2 % en el hematocrito con pequeños

incrementos en la creatinina sérica, que no deben disuadir de la continuación de la terapia, porque los iSGLT-2 tienen efectos favorables sobre la función renal con el tiempo. Algunos pacientes tienen una respuesta diurética mayor a los iSGLT-2, pero ni la hipotensión sintomática ni la lesión renal aguda fueron más comunes en pacientes con ICFEp tratados con iSGLT-2<sup>22</sup>. Las infecciones fueron más comunes en los tratados con empagliflozina frente a placebo<sup>22</sup>. Solo se informaron infecciones urinarias graves en el ensayo *DELIVER*, pero no más frecuentes que con el placebo<sup>22</sup>. Los episodios de cetoacidosis en DM2 fueron raros (< 0,2 %) y no más comunes con iSGLT-2<sup>21,22</sup>. Por todo ello, los iSGLT-2, dapagliflozina y empagliflozina, constituyen una opción claramente coste-efectiva en ICFEp<sup>28</sup>.

Otro fármaco que puede ser considerado por sus resultados parciales es la espironolactona si FEVI < 60 %, pro-BNP elevado, hospitalización reciente por insuficiencia cardíaca, TFGe > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, potasemia < 5,0 mmol/l y seguimiento clínico analítico asegurado<sup>29</sup>.

Datos del estudio *PARAGON-HF*<sup>27</sup> con sacubitril/valsartán, otro de los ensayos clínicos fallidos en cuanto a mejorar la mortalidad en ICFEp, nos informa sobre las causas de fallecimientos en estos pacientes (Figura 3).

Figura 3. Causas de mortalidad en pacientes con ICFEp en el estudio PARAGON-HF.



Fuente: Akshay<sup>27</sup>.

El inhibidor del receptor de neprilisina y angiotensina II, sacubitrilo valsartán, ha demostrado eficacia en mujeres con FEVI < 60 % con factores de riesgo de hospitalización por IC (pro-BNP elevado, cardiopatía estructural u hospitalización reciente por IC)<sup>30</sup>. Candesartán, un ARA II, en análisis *post hoc* del estudio *CHARM*<sup>31</sup> también demostró un beneficio clínico en FEVI < 55 %<sup>32</sup>. Los betabloqueantes se han asociado con un menor riesgo de hospitalización por IC y muerte en pacientes con ICFEmr, pero, por contra, también con una falta de beneficio en la supervivencia y un mayor riesgo de hospitalización por IC en pacientes con ICFEp, particularmente cuando la FEVI > 60 %<sup>49</sup>. Sin embargo ninguno de estos fármacos tiene indicación aprobada en España para el tratamiento de la IC con fracción de eyección preservada o levemente reducida.

### TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES

Como ha sido comentado en otro capítulo de este suplemento, el tratamiento de las comorbilidades es esencial para retrasar la progresión de la IC y reducir la tasa de ingresos.

### IC y enfermedad renal crónica (ERC)

La IC y la ERC coexisten frecuentemente y comparten múltiples factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipemia) que interactúan y empeoran el pronóstico. La prevalencia puede alcanzar el 30 % de los pacientes con IC y alrededor de un 25 % puede sufrir un deterioro de la función renal (TFGe) durante una hospitalización por IC, que puede ser casi el doble en presencia de DM2.

Hasta la aparición de los iSGLT-2, el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (bloqSRAA) era el único tratamiento efectivo para frenar el deterioro de la función renal<sup>33</sup>. Pero tras los estudios con dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina<sup>34-36</sup> se pudo confirmar el beneficio renal de estos fármacos.

En el caso de dapagliflozina, por ejemplo, el estudio *DAPA-CKD*<sup>35</sup> aleatorizó a 4.304 participantes con y sin DM2 y TFGe de 25 a 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y cociente albúmina-creatinina de 200 a 5000 mg/g, a recibir dapagliflozina 10 mg o placebo. El resultado primario fue un compuesto de una disminución sostenida en la TFGe de al menos 50 %, enfermedad renal terminal o muerte por insuficiencia renal o causas cardiovasculares.

Durante una mediana de 2,4 años, se produjo un evento de resultado primario en 197 de 2.152 participantes (9,2 %) en el grupo de dapagliflozina y 312 de 2.152 participantes (14,5 %) en el grupo de placebo, HR 0,61; IC del 95 %: 0,51 a 0,72; (P < 0,001); NNT 19. El HR fue de 0,56; IC del 95 %: 0,45-0,68; (P < 0,001) para la combinación de una disminución de la TFGe de al menos un 50 %, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales, y HR 0,71; IC del 95 %: 0,55-0,92 (P = 0,009) para el compuesto de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC. La muerte ocurrió en 101 participantes (4,7 %) en el grupo de dapagliflozina y 146 participantes (6,8 %) en el grupo placebo, HR 0,69; IC del 95 %: 0,53-0,88; (P = 0,004). Los efectos de la dapagliflozina fueron similares en los pacientes con DM2 (68 %) y en aquellos sin diabetes (32 %) y se confirmó su conocido perfil de seguridad, incluso en el estadio 4 de ERC avanzada<sup>36</sup>.

En el estudio *EMPA-KIDNEY*<sup>37</sup> 6.609 pacientes con y sin diabetes, con ERC que tenían una TFGe ≥ 20 y < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,

o que tenían una TFGe  $\geq 45$  pero  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con cociente albúmina-creatinina en orina  $\geq 200$  mg fueron asignados aleatoriamente para recibir empagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo. El resultado primario fue un compuesto de progresión de la enfermedad renal (definida como enfermedad renal en etapa terminal, una disminución sostenida de la TFGe a  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, una disminución sostenida de la TFGe de  $\geq 40$  % desde el inicio o muerte por causas renales) o muerte por causas cardiovasculares.

Durante una mediana de 2 años de seguimiento, se produjo progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en 432 de 3.304 pacientes (13,1 %) en el grupo de empagliflozina y en 558 de 3.305 pacientes (16,9 %) en el grupo placebo, HR 0,72; IC del 95 %: 0,64-0,82 (P < 0,001); NNT de 29. Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos según los rangos de TFGe. La tasa de hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo, HR 0,86; IC del 95 %: 0,78 a 0,95 (P = 0,003), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al resultado compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares (que ocurrió en el 4,0 % en el grupo de empagliflozina y en el 4,6 % en el grupo placebo) o muerte por cualquier causa (4,5 y 5,1 %, respectivamente). Las tasas de eventos adversos graves fueron similares en los dos grupos.

### Tratamiento de la hipertensión para reducir la incidencia de IC

En pacientes con mayor riesgo de desarrollar IC, la presión arterial óptima es  $< 130/80$  mmHg. En ICFEp el bloq-SRAA con IECA o ARA II es fundamental en el tratamiento de la HTA. Si no se controla la PA, se puede emplear otro agente hipotensor:  $\beta$ -bloqueante (especialmente útil si hay isquemia miocárdica), ARM y un diurético, y si aún no se controla se podría asociar amlodipino o felodipino. Los calcioantagonistas inotrópicos negativos (como diltiazem y verapamilo) en la ICFEp son seguros. Deben evitarse los alfabloqueantes (moxonidina evidenció aumento de la mortalidad)<sup>38</sup>. Los iSGLT-2 pueden coadyuvar al control de la TA, no siendo relevante su efecto hipopresor en pacientes no hipertensos.

### Recomendaciones en caso de IC y fibrilación auricular (FA)

La FA es la arritmia más prevalente en la IC, independientemente de la FEVI del paciente, llegando en pacientes con

ICFEp al 15-65 %. La prevalencia aumenta con el grado de progresión en la clasificación NYHA. La IC puede llegar a cuadruplicar el riesgo de FA y los pacientes con FA tienen un riesgo incrementado hasta cinco veces de desarrollar IC.

Los pacientes con FA e IC tienen indicación de anticoagulación siendo los anticoagulantes orales de acción directa de primera elección en ausencia de valvulopatía, por menos eventos hemorrágicos que los antivitamina K. Otro pilar del tratamiento es el control de la frecuencia cardíaca (FC), con una frecuencia óptima entre 60 y 100-110 lpm; con el uso de  $\beta$ -bloqueantes que reducen una media de 12 latidos por minuto y que han demostrado mejorar la mortalidad por cualquier causa, pero no han disminuido los ingresos por IC<sup>39</sup>.

No se debe prescribir digoxina de forma generalizada, salvo casos seleccionados que no controlan con  $\beta$ -bloqueante la FC, con una monitorización muy estrecha. En FA persistente que se asocia con deterioro de la IC, la ablación de las venas pulmonares puede considerarse, pero con FA de larga duración y dilatación grave de la aurícula derecha o izquierda es menos probable que la ablación tenga éxito.

### Tratamiento del déficit de hierro y anemia

La anemia está presente en el 25-40 % de pacientes con IC crónica y aumenta con la gravedad de la IC, es más común en mujeres y se observa tanto en pacientes con ICFEr como ICFEp, suele ser normocítica y se acompaña de un recuento de reticulocitos anormalmente bajo. La anemia en la IC se asocia con un mayor riesgo de mortalidad que persistió después de controlar otros factores de confusión, incluida la disfunción renal y gravedad de la IC<sup>40</sup>. La anemia también se asocia con la reducción del ejercicio, el deterioro de la calidad de vida y un mayor riesgo de hospitalización. En la población con IC, el déficit de hierro<sup>41</sup> se asocia a peor pronóstico. La ICFEp es causa de importante limitación funcional, elevada mortalidad y reingresos. El tratamiento de la anemia y del resto de comorbilidades están indicados en las guías de práctica clínica, pero, a diferencia de los pacientes con ICFEr, aún no hay estudios que aclaren el papel de la corrección de la ferropenia con terapia intravenosa en la ICFEp.

### IC y cardiopatía isquémica

Los estudios con iSGLT-2 en pacientes con ICFEp han mostrado tendencia de mejora en los eventos relacionados con la isquemia<sup>19,21-26</sup>. Se recomienda un  $\beta$ -bloqueante (carvedilol,

metoprolol, nebivolol, bisoprolol) como tratamiento de primera línea para aliviar la angina, la reducción del riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura (evidencia I-A). En pacientes que no toleran un  $\beta$ -bloqueante, amlodipino es efectivo y seguro en la IC (evidencia IIb B)<sup>42</sup>. Se puede considerar nicorandil y ranolazina, para pacientes que no toleran un  $\beta$ -bloqueante, para aliviar la angina, pero su seguridad en la IC es incierta (IIb C).

El segundo escalón es añadir un nitrato oral o transdérmico de acción corta, tratamiento antianginoso efectivo y seguro en la IC (grado de recomendación y evidencia IIa A), o bien considerar un nitrato oral o transcutáneo de acción prolongada, tratamiento antianginoso efectivo, no estudiado adecuadamente en la IC (evidencia IIa B). Se puede considerar la trimetazidina cuando la angina persista a pesar del tratamiento con un  $\beta$ -bloqueante (o fármaco alternativo) para aliviar la angina, siendo efectivo y seguro en la IC (evidencia IIb A)<sup>43</sup>. Por último, se recomienda la revascularización miocárdica cuando la angina persista a pesar del tratamiento antianginoso con tres o más fármacos (I A)<sup>44</sup>.

### IC y enfermedad pulmonar, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La IC puede dificultar o sobrediagnosticar la EPOC y el asma por el solapamiento de signos y síntomas, y por la interpretación de la espirometría, especialmente en pacientes con ICFE<sub>p</sub>. Se debe evitar realizar espirometrías a pacientes no estables y euolémicos durante al menos tres meses para evitar el efecto de confusión de la congestión pulmonar que causa la obstrucción externa de alveolos y bronquiolos.

Los  $\beta$ -bloqueantes tienen una contraindicación relativa en el asma, pero no en la EPOC. Se prefieren los antagonistas selectivos del receptor adrenérgico beta-1 (bisoprolol, metoprolol o nebivolol) con dosis bajas y vigilancia estrecha. Los corticoides orales causan retención de sodio y agua, que puede empeorar la IC, aunque esto no está demostrado con los corticoides inhalados. La hipertensión pulmonar puede complicar la EPOC grave de larga duración y aumentar la probabilidad de IC derecha y congestión.

Los iSGLT-2 en un metaanálisis<sup>45</sup> y un estudio de vida real<sup>46</sup> frente a iDPP-4, presentaron menor incidencia de enfermedades pulmonares obstructivas, con un HR 0,65; IC del 95 %: 0,54-0,79; ( $p < 0,001$ ) y una menor tasa de exacerbaciones, HR 0,54; IC del 95 % 0,36-0,83; ( $p < 0,001$ ).

### IC y valvulopatías

Las valvulopatías pueden causar o agravar la IC. Son pacientes de muy alto riesgo, por ello para la toma de decisiones precisan de una evaluación minuciosa de riesgos y beneficios por un equipo cardiológico multidisciplinario con experiencia en valvulopatías. Los tratamientos de la IC siguen siendo válidos, pero en caso de estenosis aórtica hay que evitar la hipotensión, si se administran IECA, ARA-II, BCC, hidralazina y nitratos.

Se recomienda el TAVI en pacientes con estenosis aórtica grave no candidatos para la cirugía según la valoración del equipo cardiológico y que tengan una supervivencia estimada  $>1$  año tras la intervención. En todos los pacientes con regurgitación aórtica grave sintomáticos o asintomáticos se recomienda la reparación o sustitución valvular pero con FEVI en reposo  $\leq 50$  % y candidatos a cirugía. Se debe considerar la cirugía aislada para la regurgitación mitral no isquémica de pacientes con regurgitación mitral funcional grave y disfunción sistólica del VI grave (FEVI  $< 30$  %) seleccionados, para evitar o posponer el trasplante cardíaco.

### IC y obesidad

La obesidad es un factor de riesgo de IC y complica su diagnóstico porque causa disnea, intolerancia al ejercicio y edemas maleolares; es más común en la ICFE<sub>p</sub> que en la ICFE<sub>r</sub>. Administrados para tratar la diabetes, los iSGLT-2 tienen un comportamiento favorable con el peso, con pérdidas de  $-1,8$  a  $-2,3$  kg en comparación con placebo, debido al efecto glucosúrico<sup>47</sup>. En la IC que cursa con obesidad moderada se produce la paradoja de que se asocia con menor mortalidad frente a pacientes con sarcopenia y caquexia. Para la obesidad más avanzada (IMC 35-45 %), es fundamental la pérdida de peso para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio.

### Recomendaciones en el síndrome apnea sueño

Los trastornos del sueño son frecuentes en pacientes con IC, llegando en los tratados con  $\beta$ -bloqueantes al 61 % de apnea del sueño central u obstructiva. Es clínicamente importante distinguir la apnea obstructiva del sueño de la apnea central del sueño, dadas las diferentes respuestas al tratamiento, así la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para la obstructiva mejora la calidad del sueño, reduce el índice de apnea-hipopnea y mejora la oxigenación nocturna<sup>48</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
2. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-13.
3. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176:611-7.
4. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiadu M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2015;40:7-43.
5. Girerd N, Zannad F, Rossignol P. Review of heart failure treatment in type 2 diabetes patients: It's at least as effective as in non-diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2015;41:446-55.
6. Ruiz Quintero MA. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y comorbilidades en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Diabetes Práctica* 2021;12 (Supl Extr 4):21-29.
7. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(1):36-46. doi: 10.1001/jama.2015.17346.
8. Sorimachi H, Obokata M, Omote K, et al. Long-term changes in cardiac structure and function following bariatric surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(16):1501-1512. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.738.
9. Colin-Ramírez E, Ezekowitz JA. Salt in the diet in patients with heart failure: what to recommend. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(2):196-203.
10. Myers J, Brawner C, Haykowsky M y Taylor R. Prognosis: does exercise training reduce adverse events in heart failure? *Heart Fail Clin* 2015;11(1):59-72.
11. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(1):CD003331.
12. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med*. 2021;385(3):203-216. doi: 10.1056/NEJMoa2026141.
13. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(4):535-547. doi: 10.1007/s10741-019-09774-5.
14. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al.; TRANSFORM-HF Investigators. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(3):214-223. doi: 10.1001/jama.2022.23924.
15. Mullens W, Damman K, Harjola V et al. The use of diuretics in heart failure with congestion: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21(2):137-55.
16. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail*. 2014;20:611-22.
17. Dini F, Guglin M, Simioniuc A, et al. Association of furosemide dose with clinical status, left ventricular dysfunction, natriuretic peptides and outcome of clinically stable patients with chronic systolic heart failure. *Congest Heart Fail* 2012;18:98-106.
18. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernández AF, McNulty SE, Velázquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
19. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Christopher P, Cannon C, Leiter L, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384:117-128.
20. Bhatt D, Szarek M, Pitt B, Cannon Ch, Leiter L, McGuire D, et al.; the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384:129-139.
21. Anker S, Butler J, Filippatos G, Ferreira J, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461.
22. Solomon S, McMurray J, Claggett B, De Boer R, De Mets D, Hernández A. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089-1098.
23. Jhund P, Kondo T, Butt J, Docherty K, Claggett B, Desai A, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>. *Nature Medicine* 2022; 28:1956-1964.
24. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernández AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martínez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JVV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
25. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegun J, Ferreira JP, Nassif ME, Psotka MA, Tromp J, Borleffs CJW, Ma C, Comin-Colet J, Fu M, Janssens SP, Kiss RG, Mentz RJ, Sakata Y, Schirmer H, Schou M, Schulze PC, Spinarova L, Volterrani M, Wrancic JK, Zeymer U, Zieroth S, Brueckmann M, Blatchford JP, Salsali A, Ponikowski P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):568-574. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1. *Epub* 2022 Feb 28. PMID: 35228754; PMCID: PMC8938265.

26. Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients With Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol.* 2022;7(12):1227-1234. doi: 10.1001/jamacardio.2022.3736.
27. Akshay S. Desai. Circulation: Heart Failure. Mode of Death in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF Trial, Volume: 14, Issue: 12, doi: (10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008597).
28. Cohen LP, Isaza N, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* Published online March 04, 2023. doi: 10.1001/jamacardio.2023.0077.
29. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
30. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al.; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-nepriylsin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
31. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-781. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
32. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-1239. doi: 10.1002/ejhf.1149.
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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.
34. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; published online April 14. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
35. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
36. Chertow G, Vart P, Jongs N, Toto R, Gorriz JL, Hou F et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *JASN* 2021; 32 (9): 2352-2361.
37. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al.; EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022 Nov 4. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub ahead of print. PMID: 36331190.
38. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5:659-67.
39. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2885-96.
40. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJV, Anker SD, Gheorghide M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:827-34.
41. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27.
42. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335:1107-14.
43. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011;97:278-86.
44. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:476-90.
45. Zou HT, Yang GH, Cai YJ, Chen H, Zheng XQ, Hu R. Are high- or low-dose SGLT2 inhibitors associated with cardiovascular and respiratory adverse events? A meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;79(5):655-662. doi:10.1097/FJC.0000000000001222.
46. Au PCM, Tan KCB, Lam DCL, Cheung BMY, Wong ICK, Chun Kwok W, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor vs Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use With Risk of Incident Obstructive Airway Disease and Exacerbation Events Among Patients With Type 2 Diabetes in Hong Kong. *JAMA Netw Open.* 2023 Jan 3;6(1): e2251177. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.51177. PMID: 36648944 PMID: PMC9857182.
47. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2 (2012):e001007.
48. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016;375:919-31.
49. Arnold S, Silverman D, Gosch K, et al. Beta-Blocker Use and Heart Failure Outcomes in Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF.* null2023, 0 (0). <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.03.017>