

Artículo original

Morbimortalidad no cardiovascular en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tras una hospitalización por insuficiencia cardiaca



Enrique Santas^{a,◇}, Pau Llàcer^{b,◇}, Patricia Palau^a, Rafael de la Espriella^a, Gema Miñana^a, Miguel Lorenzo^a, Gonzalo Núñez-Marín^a, Òscar Miró^c, Francisco Javier Chorro^{a,d}, Antoni Bayés-Genís^{d,e}, Juan Sanchis^{a,d} y Julio Núñez^{a,d,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universitat de València, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Urgencias, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^d Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2023

Aceptado el 16 de mayo de 2023

On-line el 23 de agosto de 2023

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Morbimortalidad no cardiovascular

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los eventos no cardiovasculares son una importante causa de morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC), pero parece que su riesgo difiere en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Nuestro objetivo es evaluar el riesgo de mortalidad y hospitalizaciones no cardiovasculares totales en función de la FEVI tras una hospitalización por IC.

Métodos: Se evaluó en retrospectiva a una cohorte multicéntrica de 4.595 pacientes tras una hospitalización por IC. Se evaluó la FEVI como variable continua y estratificada en 4 categorías (FEVI \leq 40%, 41%-49%, 50-59% y \geq 60%). Los objetivos fueron los riesgos de muerte no cardiovascular y de hospitalizaciones recurrentes por causas no cardiovasculares según la FEVI.

Resultados: Tras una mediana de seguimiento de 2,2 [intervalo intercuartílico, 0,76-4,8] años, se registraron 646 muertes y 4.014 episodios de rehospitalización por causas no cardiovasculares. En el análisis multivariante, que incluía el riesgo de evento cardiovascular como evento adverso competitivo, se halló relación directa entre la FEVI y el riesgo de muerte o rehospitalización no cardiovascular ($p < 0,001$). En comparación con la FEVI \leq 40%, la FEVI del 51-59% y especialmente la \geq 60% se asociaron de manera significativa con un mayor riesgo de muerte no cardiovascular (respectivamente, HR = 1,31; IC95%, 1,02-1,68; $p = 0,032$; y HR = 1,47; IC95%, 1,15-1,86; $p = 0,002$) y de rehospitalizaciones no cardiovasculares (IRR = 1,17; IC95%, 1,02-1,35; $p = 0,024$; IRR = 1,26; IC95%, 1,11-1,45; $p = 0,001$).

Conclusiones: Tras una hospitalización por IC, la FEVI tiene relación directa con el riesgo de morbimortalidad no cardiovascular. Los pacientes con FEVI conservada tienen un riesgo significativamente mayor de muerte y hospitalizaciones por causas no cardiovasculares, fundamentalmente si la FEVI es \geq 60%.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Noncardiovascular morbidity and mortality across left ventricular ejection fraction categories following hospitalization for heart failure

ABSTRACT

Introduction and objectives: Noncardiovascular events represent a significant proportion of the morbidity and mortality burden in patients with heart failure (HF). However, the risk of these events appears to differ by left ventricular ejection fraction (LVEF) status. In this study, we sought to evaluate the risk of noncardiovascular death and recurrent noncardiovascular readmission by LVEF status following an admission for acute HF.

Methods: We retrospectively assessed a cohort of 4595 patients discharged after acute HF in a multicenter registry. We evaluated LVEF as a continuum, stratified in 4 categories (LVEF \leq 40%, 41%-49%, 50%-59%, and \geq 60%). Study endpoints were the risks of noncardiovascular mortality and recurrent noncardiovascular admissions during follow-up.

Results: At a median follow-up of 2.2 [interquartile range, 0.76-4.8] years, we registered 646 noncardiovascular deaths and 4014 noncardiovascular readmissions. After multivariable adjustment including

Keywords:

Heart failure

Non-cardiovascular morbimortality

Left ventricular ejection fraction

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com, juenuvi@uv.es (J. Núñez).

✉ @SantasEnrique

◇ Ambos autores han contribuido por igual.

cardiovascular events as a competing event, LVEF status was associated with the risk of noncardiovascular mortality and recurrent noncardiovascular admissions. When compared with patients with LVEF \leq 40%, those with LVEF 51%-59%, and especially those with LVEF \geq 60%, were at higher risk of noncardiovascular mortality (HR, 1.31; 95%CI, 1.02-1.68; $P = .032$; and HR, 1.47; 95%CI, 1.15-1.86; $P = .002$; respectively), and at higher risk of recurrent noncardiovascular admissions (IRR, 1.17; 95%CI, 1.02-1.35; $P = .024$; and IRR, 1.26; 95%CI, 1.11-1.45; $P = .001$; respectively).

Conclusions: Following an admission for HF, LVEF status was directly associated with the risk of noncardiovascular morbidity and mortality. Patients with HFpEF were at higher risk of noncardiovascular death and total noncardiovascular readmissions, especially those with LVEF \geq 60%.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IC: insuficiencia cardiaca

IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida

IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

INTRODUCCIÓN

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es la piedra angular para la clasificación y la determinación del fenotipo en la insuficiencia cardiaca (IC), ya que existen diferencias clínicas, fisiopatológicas y terapéuticas sustanciales entre los pacientes en IC con FE reducida (IC-FEr), levemente reducida (IC-FElr) o conservada (IC-FEC)^{1,2}.

A pesar de los avances terapéuticos, los pacientes con IC siguen estando en alto riesgo de muerte y tienen una enorme carga de reingresos, sea cual sea su FEVI^{1,3,4}. Las muertes de causa cardiovascular, principalmente muerte súbita cardiaca o insuficiencia de bombeo, son las prevalentes en los pacientes con IC, y el agravamiento de esta es la primera causa de reingreso hospitalario^{1,5,6}. Sin embargo, el riesgo de eventos cardiovasculares y eventos relacionados con la IC parece disminuir a medida que aumenta la FEVI⁴, y hay datos recientes de ensayos clínicos aleatorizados que indican un menor riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con IC-FEC^{7,8}.

Los pacientes con IC-FEC suelen ser de más edad, presentan una carga de comorbilidad diferente y muestran diferencias fisiopatológicas con los pacientes con IC-FEr^{1,2,9,10}. En esta población, históricamente, los antagonistas neurohormonales y otros tratamientos cardiovasculares no han mostrado un beneficio clínico robusto¹, excepto por algunos ensayos recientes llevados a cabo con inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2)^{11,12}. En la IC-FEC, la contribución de las muertes de causa no cardiovascular y los reingresos por motivos no cardiovasculares a la carga de morbilidad y mortalidad parece ser especialmente importante^{4,13–16}. Los eventos no cardiovasculares son factores contribuyentes clave en la mortalidad de los pacientes con IC-FEC^{8,15}, y parece que los reingresos no cardiovasculares afectan al pronóstico de manera similar que los eventos cardiovasculares^{17,18}, pero son pocos los estudios que se han centrado en determinar su impacto.

El objetivo del presente estudio es determinar la carga de morbilidad y mortalidad no cardiovasculares en una población con

IC no seleccionada y evaluar si la modificación de este riesgo difiere en todo el espectro y las categorías de FEVI.

MÉTODOS

Grupo de estudio y protocolo

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de un registro prospectivo multicéntrico de 4.812 pacientes consecutivos ingresados por IC aguda en 3 hospitales académicos de la Comunidad Valenciana entre enero de 2008 y octubre de 2019. Dos de los hospitales son centros terciarios con 582 y 574 camas respectivamente, mientras que el tercero es un hospital local de 325 camas. En la hospitalización índice que cualificó a los pacientes para la inclusión en el estudio, fallecieron 217 pacientes, con lo que el tamaño final de la muestra fue de 4.595 pacientes dados de alta con vida. Se registró de manera sistemática un conjunto detallado de datos de parámetros demográficos, antecedentes patológicos, parámetros analíticos y ecocardiográficos estándares y tratamientos al alta, para lo cual durante la hospitalización índice se utilizaron cuestionarios de registro preestablecidos. Se incluyó en el registro a los pacientes con IC de nueva aparición o agravamiento de la IC ya existente. La IC aguda se definió según la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Las estrategias de tratamiento se individualizaron siguiendo lo indicado por la guía vigente a la inclusión de los pacientes en el registro.

Ecocardiografía

Durante la hospitalización índice se realizó a todos los pacientes una ecocardiografía transtorácica bidimensional en decúbito lateral izquierdo (96 ± 24 h después del ingreso) a cargo de ecografistas experimentados. Durante todo el estudio se utilizaron sistemas comercializados. Los pacientes ingresaron en la sala de hospitalización y estaban clínicamente estables cuando se llevó a cabo la exploración. Todas las imágenes se grabaron con el segundo armónico en teleespiración. La FEVI se determinó con el método de biplano de Simpson.

Seguimiento, objetivos y consideraciones éticas

Los objetivos del estudio fueron la incidencia de mortalidad de causa no cardiovascular y los ingresos recurrentes por causas no cardiovasculares. Las muertes de causa cardiovascular se consideraron secundarias a agravamiento de la IC, infarto agudo de miocardio, ictus o accidente isquémico transitorio, arritmias cardíacas, enfermedad arterial periférica, muerte súbita cardiaca o causa de muerte desconocida¹⁹. La causa de la muerte se consideró no cardiovascular si se identificaba una causa no

cardiovascular específica. Por lo que respecta a los objetivos de reingreso, solamente se registraron los reingresos no programados. Todos los reingresos que se produjeron durante el seguimiento se clasificaron como de causa cardiovascular (incluidos los debidos a agravamiento de la IC, infarto agudo de miocardio, angina inestable, ictus o accidente isquémico transitorio, arritmias cardíacas o enfermedad arterial periférica). En los demás casos se consideró una etiología no cardiovascular, como las de causa oncológica, infecciosa, gastrointestinal, renal, pulmonar, endocrina, urológica-ginecológica o reumática. Los ingresos no cardiovasculares se clasificaron como de causa infecciosa, oncológica, renal u otras en función del diagnóstico principal indicado en el informe clínico. Los reingresos debidos a insuficiencia renal aguda en el contexto de un agravamiento de la IC se clasificaron como relacionados con la IC. Los debidos a otras causas se consideraron no cardiovasculares.

El seguimiento y la evaluación de los objetivos se llevaron a cabo mediante el examen de la historia clínica electrónica del sistema público de atención de salud. La validación («adjudicación») de los objetivos la llevaron a cabo por pares de investigadores que no conocían los valores de la FEVI de los pacientes.

El estudio se atuvo a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el comité de ética local de cada centro. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan en forma de media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], cuando

Tabla 1
Características basales de los pacientes por categorías de fracción de eyección del ventrículo izquierdo

	Población total (N=4.595)	FEVI \leq 40% (n=1.438)	FEVI 41%-49% (n=651)	FEVI 50%-59% (n=961)	FEVI \geq 60% (n=1.545)	p
Edad (años)	74,0 \pm 11,2	69,7 \pm 12,5	74,1 \pm 10,3	76,2 \pm 10,0	76,4 \pm 9,6	< 0,001
Mujeres	2.174 (46,7)	400 (27,8)	232 (35,6)	544 (56,6)	971 (62,8)	< 0,001
Primer ingreso por IC	3.148 (68,5)	1.017 (70,7)	419 (64,3)	678 (70,5)	1.034 (66,9)	0,007
Clase de NYHA previa III/IV	767 (16,7)	231 (16,1)	108 (16,6)	138 (14,4)	290 (18,8)	0,030
Hipertensión	3.643 (79,3)	1.033 (71,8)	539 (82,8)	789 (82,1)	1.282 (82,9)	< 0,001
Diabetes mellitus	2.009 (43,7)	644 (44,8)	329 (50,5)	397 (41,1)	639 (41,4)	< 0,001
Dislipemia	2.426 (52,8)	781 (54,1)	362 (55,6)	520 (54,1)	763 (49,4)	0,010
Tabaquismo actual	541 (11,8)	280 (19,5)	83 (12,7)	86 (8,9)	92 (5,9)	< 0,001
Cardiopatía isquémica	1.532 (33,3)	612 (42,5)	284 (43,6)	312 (32,5)	324 (21,0)	< 0,001
Valvulopatía	1.557 (33,4)	347 (24,1)	217 (33,3)	364 (37,9)	629 (40,7)	< 0,001
Portador de DAI	145 (3,2)	106 (7,4)	20 (3,1)	10 (1,0)	9 (0,6)	< 0,001
Índice de Charlson	2,2 \pm 1,9	2,3 \pm 2,0	2,5 \pm 2,0	2,1 \pm 1,9	2,1 \pm 1,8	< 0,001
Frecuencia cardíaca (lpm)	96,1 \pm 27,7	98,9 \pm 25,9	95,9 \pm 25,6	97,4 \pm 29,5	92,8 \pm 28,7	< 0,001
PAS (mmHg)	144,0 \pm 30,9	137,6 \pm 29,3	147,6 \pm 32,4	146,6 \pm 31,0	146,8 \pm 30,8	< 0,001
PAD (mmHg)	80,0 \pm 18,8	81,6 \pm 18,6	82,3 \pm 19,9	79,8 \pm 19,0	77,6 \pm 18,0	< 0,001
QRS > 120 ms	1.450 (31,6)	626 (43,5)	237 (36,4)	250 (26,0)	337 (21,8)	< 0,001
Fibrilación auricular	2.112 (45,9)	491 (34,1)	265 (40,7)	528 (54,9)	828 (53,6)	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,5 \pm 1,9	13,0 \pm 1,9	12,7 \pm 1,9	12,2 \pm 1,9	12,0 \pm 1,9	< 0,001
Sodio (mEq/l)	138,6 \pm 4,4	138,2 \pm 4,2	138,7 \pm 4,4	138,2 \pm 4,6	138,6 \pm 4,4	0,020
NT-proBNP (pg/ml)	5.932 (6.803)	4.941 (7.290)	4.438 (6.306)	3.440 (4.473)	2.594 (3.244)	< 0,001
Creatinina sérica (mg/dl)	1,27 \pm 0,66	1,30 \pm 0,65	1,36 \pm 0,74	1,23 \pm 0,65	1,22 \pm 0,62	< 0,001
BUN (mg/dl)	59,4 \pm 30,6	58,8 \pm 31,0	61,4 \pm 31,7	58,2 \pm 28,6	59,9 \pm 30,8	0,178
TFG (ml/min/1,73 m ²)	63,7 \pm 26,7	63,2 \pm 25,9	65,8 \pm 25,3	59,9 \pm 30,5	58,3 \pm 43,9	< 0,001
CA125 (U/ml)	49 (88)	72 (113)	56 (93)	45 (82)	36 (64)	< 0,001
FEVI (%)	49,8 \pm 15,2	31,3 \pm 6,3	44,9 \pm 2,4	54,4 \pm 2,9	66,3 \pm 5,1	< 0,001
DiamAI (mm)	44,2 \pm 7,4	44,4 \pm 7,2	44,1 \pm 7,1	44,1 \pm 7,1	44,1 \pm 7,9	0,648
IVAI (ml/m ²)	44,6 \pm 12,1	41,3 \pm 11,5	43,9 \pm 12,9	46,4 \pm 15,7	50,0 \pm 16,9	< 0,001
TD (ms)	222,5 \pm 62,4	225,3 \pm 59,2	241,4 \pm 77,2	214,4 \pm 60,1	216 \pm 72,0	0,026
Cociente E/e'	19,3 \pm 11,3	18,7 \pm 11,8	19,3 \pm 10,5	21,3 \pm 10,6	19,1 \pm 9,4	0,359
TAPSE (mm)	18,7 \pm 3,7	17,2 \pm 3,6	18,3 \pm 3,5	19,0 \pm 3,1	19,9 \pm 3,6	< 0,001
PAPS (mmHg)	45,5 \pm 12,2	43,9 \pm 10,7	44,8 \pm 12,2	45,3 \pm 11,9	47,4 \pm 16,4	< 0,001
Bloqueadores beta al alta	3.238 (70,5)	1.134 (78,9)	475 (72,9)	651 (67,7)	978 (63,3)	< 0,001
ARM al alta	1.550 (33,7)	820 (57,1)	213 (32,3)	179 (18,6)	266 (17,2)	< 0,001
iSRAA*	2.497 (64,0)	901 (69,5)	346 (62,8)	504 (61,5)	69,6 (56,6)	< 0,001

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BUN: nitrógeno de urea en sangre; CA125: antígeno carbohidrato 125; DAI: desfibrilador automático implantable; DiamAI: diámetro de la aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; IVAI: índice de volumen de la aurícula izquierda; NT-proBNP: porción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PAD: presión arterial diastólica; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; PAS: presión arterial sistólica; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo; TD: tiempo de desaceleración; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

* Incluye los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y el sacubitrilo-valsartán.

proceda. Las variables discretas se resumen en forma de porcentajes. Se compararon las características iniciales de los pacientes de las distintas categorías mediante la prueba de la χ^2 de Pearson o pruebas de ANOVA para las variables cualitativas y continuas respectivamente. La FEVI se evaluó como variable continua y se la estratificó en 4 categorías (FEVI \leq 40%, 41%-49%, 50%-59% y \geq 60%). La asociación entre la categoría de FEVI y la muerte de causa no cardiovascular se evaluó mediante un análisis de regresión de Cox, y los resultados se expresan en forma de *hazard ratio* (HR) junto con los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Las estimaciones de la regresión de Cox se ajustaron respecto a la muerte de causa cardiovascular como evento competitivo. En cuanto al objetivo del reingreso, se llevó a cabo un análisis descriptivo de los eventos recurrentes mediante el recuento del número de hospitalizaciones durante el periodo de seguimiento. Se calcularon las tasas de incidencia brutas (expresadas mediante el número de reingresos/100 años-persona) para cada resultado de reingreso. Se utilizaron modelos de regresión binomial negativa bivariantes que modelizaban simultáneamente el número de reingresos de causa no cardiovascular (en forma de recuentos) y la mortalidad por cualquier causa (como evento terminal). Las estimaciones de la regresión correspondientes a ambos objetivos se ajustaron mutuamente con las medias de fragilidad compartida (que tienen en cuenta la correlación positiva entre los 2 objetivos)²⁰. Las estimaciones del riesgo se presentan en forma de razón de tasas de incidencia (RTI).

Las variables incluidas en los modelos multivariantes finales fueron: edad, sexo, primer ingreso por IC, clase III/IV de la *New York Heart Association* (NYHA) previa, presión arterial sistólica al ingreso, frecuencia cardiaca al ingreso, índice de comorbilidad de Charlson, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en plasma, nitrógeno de urea en sangre, tasa de filtrado glomerular estimada, antígeno carbohidrato 125, hemoglobina, dosis de diurético del asa al alta, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona al alta, bloqueadores beta al alta y antagonistas del receptor de mineralocorticoides al

alta, teniendo en cuenta la mortalidad de causa cardiovascular y los reingresos de causa cardiovascular como evento competidor. Para ambos modelos multivariantes, las covariables candidatas se eligieron en función del conocimiento médico previo, y a continuación se aplicó una selección escalonada retrógrada. Durante este proceso de selección, se evaluó simultáneamente el supuesto de linealidad para todas las variables continuas y se transformaron las variables con polinomios fraccionales si procedía. Todas las variables enumeradas en la *tabla 1* se evaluaron como posibles covariables en los modelos multivariantes, con independencia de su valor de p. Se realizaron imputaciones múltiples para las covariables de las que faltaban datos. En todos los casos, las tasas fueron $<$ 5%.

Para todos los análisis estadísticos se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral $<$ 0,05. Todos los análisis de la supervivencia se llevaron a cabo con el programa STATA 15.1 (StataCorp. 2015, Stata Statistical Software: versión 14.1, Estados Unidos).

RESULTADOS

La media de edad de la cohorte fue $74,0 \pm 11,2$ años; 2.147 (47%) pacientes eran mujeres y 1.447 (31%) habían sido hospitalizados anteriormente por IC. Los pacientes con valores de FEVI \leq 40%, 41%-49%, 50%-59% y \geq 60% fueron 1.438 (31,3%), 651 (14,2%), 961 (20,9%) y 1.545 (33,6%) respectivamente. En la *tabla 1* se muestran las características basales por categorías de FEVI en la cohorte completa. A medida que aumentaba la FEVI, los pacientes eran de más edad, en mayor proporción mujeres y con más antecedentes de hipertensión, fibrilación auricular o valvulopatía. Los pacientes con IC-FEC presentaban peores función renal y clase funcional de la NYHA basales antes del ingreso. Del mismo modo, estos presentaron mayor proporción de ingresos previos por IC. Los pacientes con FEVI reducida mostraron una mayor proporción de diabetes, cardiopatía isquémica

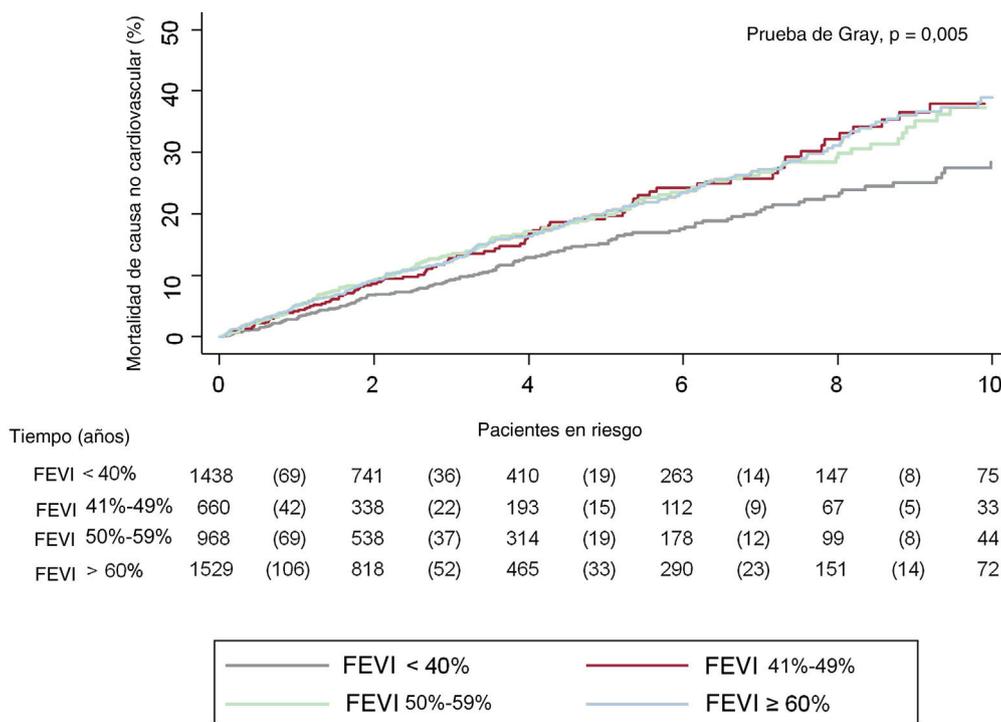


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad de causa no cardiovascular en los diversos subgrupos de FEVI. CV: cardiovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

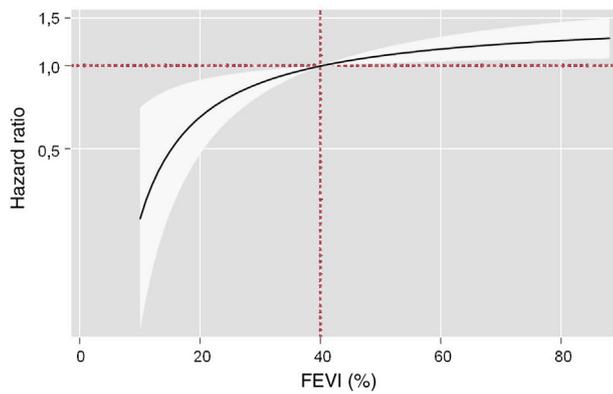


Figura 2. Hazard ratio del riesgo de mortalidad de causa no cardiovascular en todo el espectro de valores de FEVI en el modelo multivariable. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio.

Tabla 2

Estimaciones del riesgo de mortalidad no cardiovascular y reingresos de causa no cardiovascular en las diversas categorías de fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los modelos multivariables

Mortalidad no cardiovascular	HR (IC95%)	p
<i>IC-FEr (referencia)</i>		
FEVI 41%-49%	1,19 (0,92-1,56)	0,171
FEVI 50%-59%	1,31 (1,02-1,68)	0,032
FEVI \geq 60%	1,47 (1,15-1,86)	0,002
Reingresos de causa no cardiovascular	RTI (IC95%)	p
<i>IC-FEr (referencia)</i>		
FEVI 41%-49%	1,12 (0,96-1,29)	0,141
FEVI 50%-59%	1,17 (1,02-1,35)	0,024
FEVI \geq 60%	1,26 (1,11-1,45)	0,001

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; RTI: razón de tasas de incidencia.

Los modelos se ajustaron por edad, sexo, primer ingreso por IC, clase de NYHA III/IV previa, presión arterial sistólica al ingreso, frecuencia cardiaca al ingreso, índice de comorbilidad de Charlson, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral en plasma, nitrógeno de urea en sangre, tasa de filtrado glomerular estimada, antígeno carbohidrato 125, hemoglobina, dosis de diurético del asa al alta, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona al alta, bloqueadores beta al alta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides al alta y riesgo de muerte de causa CV o reingresos CV como eventos competidores.

y un índice de comorbilidad de Charlson más alto. Los valores del NT-proBNP y del antígeno carbohidrato 125 eran más bajos a medida que aumentaba la FEVI. Los tratamientos con antagonistas neurohormonales eran más frecuentes a medida que se reducía la FEVI, y su empleo máximo se daba en los pacientes con IC-FEr (tabla 1).

Riesgo de mortalidad de causa no cardiovascular según la categoría de FEVI

Tras una mediana de seguimiento de 2,2 [0,76-4,80] años, habían fallecido 2.257 pacientes (49%). De ellos, 1.611 (35%) murieron por causas cardiovasculares y 646 (14,2%), por causas no cardiovasculares, lo cual indica que un 29% de las muertes de la cohorte total se debieron a causas no cardiovasculares. Los gráficos de la incidencia acumulada mostraron que los pacientes con IC-FEr eran los que tenían la incidencia más baja de mortalidad no cardiovascular (prueba de Gray, $p = 0,005$), sin que hubiera diferencias manifiestas en los pacientes con FEVI $> 40\%$ (figura 1).

En el análisis multivariable teniendo en cuenta el riesgo de muerte de causa cardiovascular como evento competitivo, la FEVI tomada como variable continua mostró una asociación directa con el riesgo de mortalidad de causa no cardiovascular ($p = 0,007$) (figura 2). En comparación con los pacientes con IC-FEr, los que tenían una FEVI 51%-59% y sobre todo aquellos con FEVI $\geq 60\%$ mostraron un riesgo significativamente mayor de mortalidad de causa no cardiovascular (respectivamente, HR = 1,31; IC95%, 1,02-1,68; $p = 0,032$; y HR = 1,47; IC95%, 1,15-1,86; $p = 0,002$). Los pacientes con IC-FEr no presentaron mayor riesgo de eventos no cardiovasculares (HR = 1,19; IC95%, 0,92-1,56; $p = 0,171$) (tabla 2).

Categoría de FEVI e ingresos recurrentes de causa no cardiovascular

Durante el seguimiento se registraron 9.281 reingresos por cualquier causa de 3.145 pacientes (68,4%). De ellos, 4.014 reingresos de 1.902 pacientes (41,4%) se debieron a causas no cardiovasculares. Hubo un número sustancial de pacientes que presentaron eventos recurrentes no cardiovasculares durante el seguimiento. Hubo 435, 225, 103, 265 y 722 pacientes con 2, 3, 4, 5 y más de 5 rehospitalizaciones respectivamente. Las tasas de reingreso de causa no cardiovascular (cada 100 personas-años) aumentaron significativamente de las categorías de FEVI más bajas a las más altas (figura 3). Las más frecuentes de reingresos no cardiovasculares fueron otras causas (2.134 hospitalizaciones), seguidas de las infecciones (975), las causas oncológicas (578) y las renales (327).

Un ajuste multivariable que incluía los reingresos de causa cardiovascular como evento competitivo mostró que la FEVI como variable continua estaba directamente asociada con el riesgo de ingresos recurrentes de causa no cardiovascular ($p < 0,001$). Se observó un aumento gradual significativo del riesgo de hospitalizaciones recurrentes de causa no cardiovascular en los pacientes con valores más altos de FEVI (figura 4). Se infirieron resultados similares en el análisis de las categorías de FEVI. En comparación con la IC-FEr, la categoría de FEVI 51%-59% y sobre todo la de FEVI $\geq 60\%$ se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de ingresos recurrentes de causa no cardiovascular (respectivamente, RTI = 1,17; IC95%, 1,02-1,35; $p = 0,024$; y RTI = 1,26; IC95%, 1,11-1,45; $p = 0,001$). Esta asociación no se observó en la categoría de IC-FEr (RTI = 1,12; IC95%, 0,96-1,29; $p = 0,141$) (tabla 2).

En las tablas 1 y 2 del material adicional se presentan los modelos multivariables detallados, incluidas todas las covariables y sus estimaciones de riesgo para la mortalidad de causa no cardiovascular y los ingresos recurrentes de causa no cardiovascular.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó la carga de eventos no cardiovasculares a largo plazo en un registro multicéntrico de pacientes incluidos tras un ingreso por IC aguda. Se confirma la elevada carga de morbimortalidad de causa no cardiovascular en esta población en la práctica clínica diaria. Y lo que tiene más interés, se observó que el riesgo de eventos no cardiovasculares se asocia con los valores de FEVI (figura 5). Este riesgo fue sustancialmente superior en la IC-FEr, en especial en los pacientes con FEVI $\geq 60\%$.

Eventos no cardiovasculares en la IC

Los pacientes con IC presentan una carga de eventos sustancial con independencia de cuál sea su valor de FEVI^{1,3-6}. Esto es

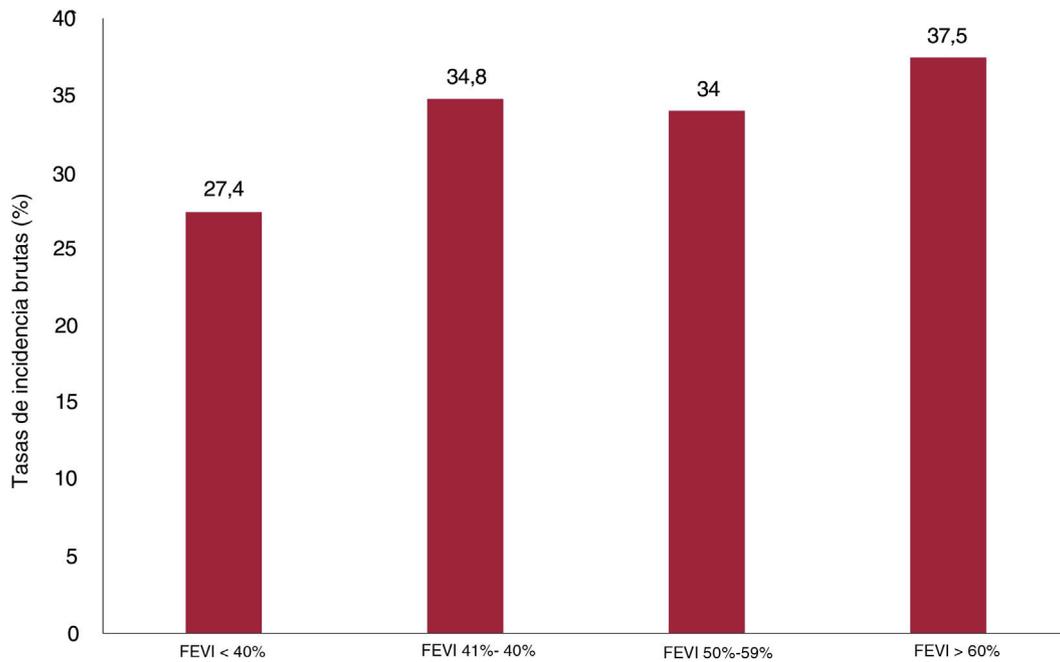


Figura 3. Tasas brutas de incidencia cada 100 personas-años de seguimiento de los reingresos de causa no cardiovascular en los subgrupos definidos según la FEVI. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

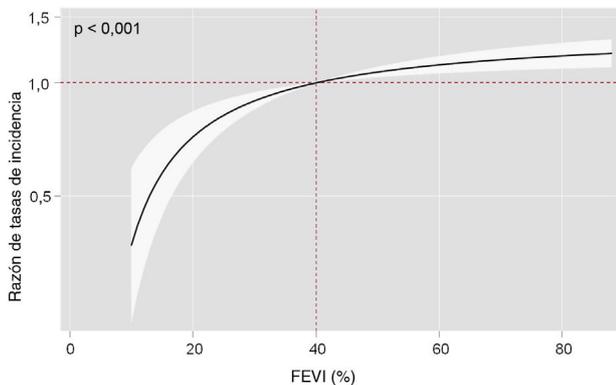


Figura 4. Hazard ratio del riesgo de reingreso por causa no cardiovascular en todo el espectro de valores de FEVI en el modelo multivariable. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio.

especialmente así después de un ingreso por IC aguda, que constituye un punto de inflexión en la evolución natural de la enfermedad^{1,3}. Los eventos cardiovasculares, como la muerte de causa cardiovascular o el agravamiento de la IC, son las principales causas de muerte y de reingreso en la IC respectivamente, y se consideran los objetivos tradicionales en la IC²¹. Sin embargo, tal como se ha observado recientemente en ensayos clínicos y estudios de observación, la carga de eventos no cardiovasculares es también sustancial y aumenta progresivamente^{8,15,22}. A pesar de los estudios de la práctica clínica real contemporáneos que muestran una edad avanzada y una comorbilidad creciente en la IC, no se han evaluado suficientemente la importancia y la repercusión de los eventos no cardiovasculares en la práctica clínica diaria. Históricamente estos eventos no se han tenido en cuenta, ya que no se consideraban directamente relacionados con la enfermedad, son difíciles de prevenir y tratar y no parece que los tratamientos cardiovasculares les afecten^{14–18}.

Los estudios de observación y los datos de ensayos clínicos aleatorizados han puesto de manifiesto que los eventos no

cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con IC-FEC^{8,10,14,16,18}. La IC-FEC es un síndrome que plantea un verdadero reto, ya que los pacientes son de edad avanzada y su carga de comorbilidad difiere de la que presentan los pacientes con IC-FEr^{1,6,10}. Un reciente estudio observacional de Italia ha indicado que la mortalidad de causa no cardiovascular supuso un 62% de las muertes de los pacientes con IC-FEC, pero solo un 35% de las de los pacientes con IC-FEr²³. En un estudio previo, los pacientes con IC-FEC mostraron menos riesgo de muerte relacionada con la IC⁴. Los datos obtenidos en ensayos clínicos aleatorizados han respaldado la magnitud de la morbilidad y la mortalidad de causa no cardiovascular de los pacientes con IC-FEC. En un análisis combinado de los estudios DAPA-HF y DELIVER en el que se incluyó a pacientes con IC de todo el espectro de valores de la FEVI, el 53% de las muertes se atribuyeron a causas cardiovasculares, pero la proporción de muertes atribuidas a trastornos cardíacos mostró una correlación inversa con la FEVI, de tal manera que representaron menos del 40% de las muertes de pacientes con FEVI \geq 60%⁸. Los datos relativos al riesgo de reingreso son más escasos. En un reciente análisis de la cohorte TOPCAT-Américas, la mitad de los reingresos que se produjeron durante el ensayo se debieron a una causa no cardiovascular y hasta un 44% del total de reingresos de los pacientes incluidos en el ensayo I-PRESERVE se debieron a causas no cardiovasculares^{14,18}. En concordancia con estos resultados, en un gran estudio observacional en el que participaron 40.239 pacientes con IC crónica, se observó que aquellos con IC-FEC presentaban un aumento significativo del riesgo de reingresos de causa no cardiovascular en comparación con los pacientes con IC-FEr¹³. Nuestros resultados concuerdan con los datos previos que muestran en la práctica clínica diaria una tasa de eventos superior y un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad de causa no cardiovascular en los pacientes con IC-FEC que en aquellos con FEVI reducida.

No debe desdeñarse la importancia de estos eventos no cardiovasculares en la IC. Los análisis tanto del ensayo CHARM como del ensayo TOPCAT indicaron que las hospitalizaciones de causa no cardiovascular se asociaban con un riesgo de mortalidad posterior comparable al asociado con un evento cardiovascular^{17,18}.

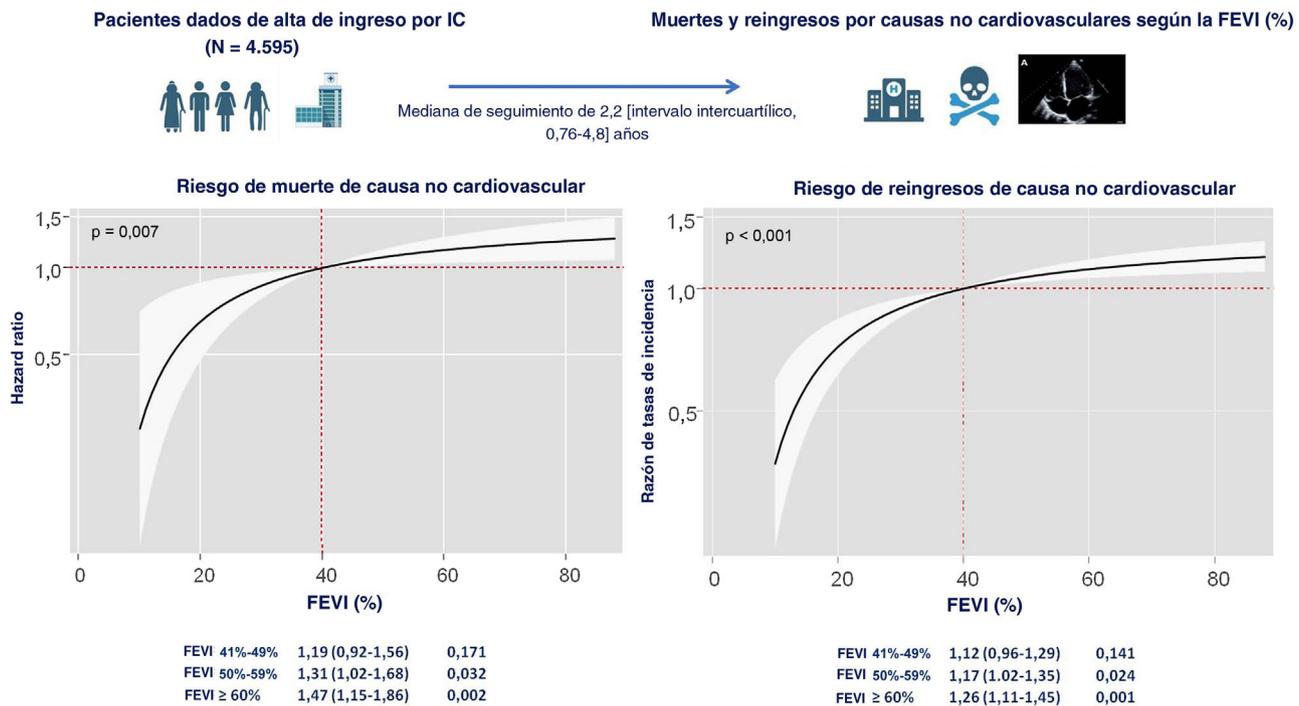


Figura 5. Figura central. Resumen del protocolo del estudio y las estimaciones de riesgos (valores de HR y RTI), de muerte de causa no cardiovascular y de ingresos recurrentes respectivamente, en todo el espectro de valores de FEVI en los modelos multivariables y con estratificación por subgrupos tomando el de IC con fracción de eyección reducida como grupo de referencia. CV: cardiovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardiaca; RTI: razón de tasas de incidencia.

Mayor riesgo de eventos no cardiovasculares en los pacientes con FEVI supranormal

Hay evidencia sustancial de que existen diferencias entre los distintos fenotipos de IC establecidos, pero son pocos los estudios que se han centrado en las posibles diferencias en los eventos no cardiovasculares en el espectro de valores de la FEVI. Recientemente, Desai et al.⁸ han mostrado que las tasas de muerte de causa no cardiovascular presentan una relación inversa con los valores de FEVI evaluados como variable continua en un análisis combinado de las cohortes de los ensayos DAPA-HF y DELIVER. Nuestros datos amplían estos resultados a la «práctica clínica real» al mostrar no solo un aumento significativo de la mortalidad de causa no cardiovascular, sino también un mayor riesgo de reingreso por causas no cardiovasculares a medida que aumenta la FEVI.

Los pacientes con IC en la franja alta de la FEVI tienen unas características distintas de las de otros pacientes con IC y se considera que tienen una FEVI «supranormal». El valor de corte utilizado para establecer la FEVI supranormal es bastante arbitrario. En la actualidad no hay una definición estándar, pero se suele tomar como tal un valor superior al 60-65%²⁴⁻²⁶. En nuestro estudio estos pacientes eran predominantemente mujeres y de edad avanzada (mediana, 76 años) y tenían valores bajos de péptidos natriuréticos y altas prevalencias de hipertensión y fibrilación auricular; solo el 21% de los pacientes presentaban cardiopatía isquémica. Estas características concuerdan con los datos de los ensayos clínicos^{7,27}. Rosch et al.²⁸ han descrito recientemente diferencias morfológicas y fisiopatológicas significativas entre los pacientes con IC-FEC y FEVI del 50%-60% y aquellos con FEVI > 60%. Los pacientes con FEVI del 50%-60% tenían importantes características en común con los pacientes con IC-FELr o IC-FEr y mostraron contractilidad reducida, deterioro del acoplamiento ventriculoauricular y mayor fracción de volumen extracelular. En cambio, los pacientes con FEVI > 60% mostraron

un estado de hipercontractilidad con sobrecarga del VI excesiva y reserva de precarga reducida²⁸.

Estas características clínicas y fisiopatológicas distintivas de los pacientes con IC y FE supranormal pueden tener consecuencias importantes. Por ejemplo, los subestudios de ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado el efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la IC-FEC han mostrado un posible efecto beneficioso de los tratamientos en el extremo inferior de la FEVI (incluso con resultados positivos en pacientes con FEVI del 50-60%, sobre todo mujeres)²⁹⁻³¹. En cambio, estos análisis no han podido demostrar resultados clínicos positivos en los pacientes con FEVI supranormal²⁷. En un análisis de subgrupos del ensayo PARAGON-HF, el tratamiento con sacubitrilo-valsartán redujo el objetivo principal del estudio en los pacientes con FEVI < 57%, pero no en los pacientes en la franja alta de la FEVI, y el efecto beneficioso de la empagliflozina en el programa de ensayos clínicos EMPEROR se atenuó en los pacientes con FEVI > 65%^{7,15}. Los autores de un reciente análisis de la dapagliflozina en todo el intervalo de valores de la FEVI en un análisis conjunto de los ensayos DAPA-HF y DELIVER no observaron una atenuación significativa del beneficio aportado por los inhibidores de SGLT2 en los pacientes de la franja alta de la FEVI. Sin embargo, las tasas de incidencia brutas de eventos cardiovasculares fueron bajas y el intervalo de confianza fue más amplio cuando el valor de FEVI era > 60%-65%³². La mayor contribución proporcional de los eventos no cardiovasculares a la carga de morbilidad y mortalidad de los pacientes de la franja alta de la FEVI puede ser en parte la causa del escaso beneficio que aportan los tratamientos cardiovasculares. Dado que estos eventos apenas se ven afectados por los fármacos cardiovasculares, resulta difícil que cualquier tratamiento cardiovascular muestre beneficios trascendentes en los pacientes con gran carga de eventos no cardiovasculares.

Nuestro estudio observacional no permite aclarar los mecanismos subyacentes que explican el mayor riesgo de eventos no

cardiovasculares en los pacientes con IC y FEVI en la parte alta del intervalo de valores. Como ya se ha indicado, cabe argumentar que la mayor proporción de morbilidad y mortalidad de causa no cardiovascular en una población anciana y con comorbilidades puede minimizar comparativamente la incidencia de los eventos cardiovasculares. En un amplio registro de ámbito nacional de Australia que incluyó a casi medio millón de participantes remitidos para ecocardiografía, el riesgo de muerte de causa cardiovascular empezó a disminuir a valores altos de FEVI (> 60-65%)²⁵. Sin embargo, una FEVI supranormal puede reflejar también un estado hiperdinámico o una respuesta cardíaca mal adaptada a algunos fenómenos fisiopatológicos sistémicos ligados a eventos no cardiovasculares, como la anemia, la hipoxia tisular o la inflamación sistémica, ya que los pacientes con un corazón pequeño y rígido tienen que aumentar la FEVI para mantener un gasto cardíaco suficiente³³. Esta hipótesis está respaldada por los resultados recientes del ensayo clínico HOMAGE, en el que los pacientes con FEVI en la parte alta del intervalo presentaron cifras más altas de citocinas y proteínas proinflamatorias circulantes³⁴. Otras comorbilidades, como las infecciones y el cáncer, se han asociado también con los valores de FEVI en la parte alta del intervalo³⁵.

En la IC-FEc con FEVI en la parte alta del intervalo, en la que los eventos no cardiovasculares desempeñan un papel tan importante, nuestros datos respaldan la idea de desarrollar programas de tratamiento multidisciplinario más allá de las estrategias cardíacas específicas, con objeto de reducir esta carga de hospitalizaciones y muerte de causa no cardiovascular.

Limitaciones

En primer lugar, este es un estudio observacional que puede verse afectado por sesgos ocultos y factores de confusión residuales. En segundo lugar, la atribución de las causas de los eventos en los estudios observacionales continúa siendo difícil y puede mostrar inexactitudes; en nuestro estudio no hubo un comité externo de validación («adjudicación») de los eventos. De hecho, simplemente se registraron algunas causas específicas de eventos no cardiovasculares y, en la mayoría de los casos, no se registró la causa específica del reingreso. En tercer lugar, el valor de corte de la FEVI del 60% puede parecer arbitrario, ya que en otros estudios se han utilizado otros valores de corte (como el 65%). Sin embargo, esta clasificación se ha usado en estudios recientes importantes, como el análisis combinado de las cohortes de los estudios DAPA-HF y DELIVER, y tiene un fundamento fisiopatológico^{8,23}. En cuarto lugar, la etiología de la IC no se verificó en todos los pacientes y no se pudo examinar la contribución específica de etiologías emergentes concretas, como la amiloidosis. En quinto lugar, no se dispuso de datos relativos al índice de masa corporal, lo cual impide evaluar las posibles consecuencias de la obesidad en la incidencia de los eventos no cardiovasculares y el fenotipo de FEVI supranormal. Por último, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a nuestros resultados quedan fuera del ámbito de nuestro estudio y serán necesarios nuevos trabajos para confirmar estos resultados y explorar las causas subyacentes.

CONCLUSIONES

Después del ingreso por IC aguda, la FEVI mostró asociación con el riesgo de morbilidad y mortalidad de causa no cardiovascular. Los pacientes con IC-FEc y en especial aquellos con FEVI \geq 60% presentaron mayor riesgo de muerte de causa no cardiovascular y de reingresos totales no cardiovasculares.

QUÉ SE SABE DEL TEMA

- Los eventos no cardiovasculares representan una proporción significativa y creciente de la carga de morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC.
- Sin embargo, parece que el riesgo de eventos no cardiovasculares difiere en función de los valores de FEVI.

QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO

- La FEVI mostró una asociación directa con el riesgo de morbilidad y mortalidad no cardiovasculares.
- Los pacientes con IC-FEc presentaron mayor riesgo de muerte de causa no cardiovascular y de reingresos totales no cardiovasculares, en especial aquellos con FEVI \geq 60%.
- Los programas de tratamiento de la IC deben tener en cuenta el alto riesgo de eventos no cardiovasculares, en especial en los pacientes con FEVI en la parte alta del intervalo.

FINANCIACIÓN

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, España (números de subvención 16/11/00420 y 16/11/00403).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

E. Santas, P. Llácer y J. Núñez: concepto, diseño, obtención de los datos, análisis estadístico, elaboración del manuscrito, revisión del manuscrito. P. Palau, R. de la Espriella y G. Miñana: concepto, diseño, obtención de los datos, revisión del manuscrito. Ò. Miró, F. J. Chorro, A. Bayés-Genís y J. Sanchis: concepto, diseño, revisión del manuscrito. M. Lorenzo y G. Núñez-Marín: obtención de los datos, revisión del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Sanchis es editor jefe de *Rev Esp Cardiol*. Se ha seguido el procedimiento editorial establecido por la Revista para garantizar un tratamiento imparcial del manuscrito; también declara pagos por conferencias de Astra Zeneca, Abbott y Edwards Lifesciences (pequeño monto). J. Núñez ha recibido pagos por conferencias y gastos de viaje de Novartis, Roche Diagnostics, Abbott, Rovi, Vifor Pharma, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim y Astra Zeneca (pequeño monto). A. Bayés-Genís ha recibido pagos por formar parte de consejos asesores y gastos de viaje de Novartis, Roche Diagnostics, Vifor Pharma y Critical Diagnostics (pequeño monto). Los demás autores no tienen nada que declarar.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recresp.2023.05.006](https://doi.org/10.1016/j.recresp.2023.05.006).

BIBLIOGRAFÍA

- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines 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 of the ESC. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:523.e1–523.e114.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:352–380.
- Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5:414–412.
- Santas E, Valero E, Mollar A, et al. Burden of Recurrent Hospitalizations Following an Admission for Acute Heart Failure: Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:239–246.
- Solomon SD, Wang D, Finn P, et al. effect of candesartan on cause specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2004;110:2180–2183.
- Yan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail.* 2013;15:640–613.
- Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022;43:416–426.
- 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;7:1227–1234.
- Ho JE, Gona P, Pencina MJ, et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs reduced ejection fraction in the community. *Eur Heart J.* 2012;33:1734–1741.
- Borlaug B. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559–573.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in patients with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–1461.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089–1098.
- Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J.* 2014;168:721–730.
- Carson PE, Anand IE, Win S, et al. The hospitalization burden and post-hospitalization mortality risk in heart failure with preserved ejection fraction: results from the I-PRESERVE trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction). *JACC Heart Fail.* 2015;3:429–441.
- Desai AS, Vaduganathan M, Cleland JG, et al. Mode of Death in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2021;14:e00859.
- Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, et al. Noncardiac versus cardiac mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013441.
- Desai AS, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Influence of hospitalization for cardiovascular versus noncardiovascular reasons on subsequent mortality in patients with chronic heart failure across the spectrum of ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2014;7:895–802.
- Barkoudah I, Claget BL, Lewis EI, et al. Prognostic impact of cardiovascular versus noncardiovascular hospitalizations in heart failure with preserved ejection fraction: Insights from TOPCAT. *J Cardiac Fail.* 2022;8:1390–1397.
- Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and stroke endpoints definition for clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1021–1034.
- Xu XX, Hardin JW. Regression models for bivariate count outcomes. *Stata J.* 2016;16:301–315.
- Hussain A, Misra A, Bozkurt B. Endpoints in heart failure drug development. *Card Fail Rev.* 2022;8:e0118.
- Moliner P, Lupón J. Tendencies in causes of death in patients with chronic heart failure and depressed ejection fraction. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:783–786.
- Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L. Noncardiac versus cardiac mortality in heart failure with preserved, midrange, and reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e01344712019.
- Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J.* 2020;41:1249–1257.
- Stewart S, Playford D, Scalia GM, et al. Ejection fraction and mortality: a nationwide registered based cohort study of 499,153 women and men. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:406–416.
- van Essen BJ, Tromp J, ter Maaten JM. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute heart failure with a supranormal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:35–42.
- Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart failure with preserved ejection fraction: a side-by-side examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved trials. *Circulation.* 2021;144:1193–1195.
- Rosch S, Kresoja KP, Besler C, et al. Characteristics of heart failure with preserved ejection fraction across the range of left ventricular ejection fraction. *Circulation.* 2022;146:506–518.
- Lund IH, 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;10:1230–1239.
- McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effect of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2020;141:338–351.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455–462.
- Jhund P, Kondo T, Butt JH, et al. dapagliflozin across the range of ejection fraction in patient with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28:1956–1964.
- Kerkhof PLM, Handly N. Insights from physiology applied to interpretation of supranormal ejection fraction in women. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:375–377.
- Ferreria JP, Verdonschot JAJ, Girerd N, et al. Influence of ejection fraction on biomarker expression and response to spironolactone in people at risk of heart failure: findings from the HOMAGE trial. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:771–778.
- Paonessa JR, Brennan T, Pimentel M, et al. Hyperdynamic left ventricular ejection fraction in the intensive care unit. *Crit Care.* 2015;19:288.