

Artículo original

# La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca



Inés Gómez-Otero<sup>a,\*</sup>, Andreu Ferrero-Gregori<sup>b</sup>, Alfonso Varela Román<sup>a</sup>, José Seijas Amigo<sup>a</sup>, Domingo A. Pascual-Figal<sup>c</sup>, Juan Delgado Jiménez<sup>d</sup>, Jesús Álvarez-García<sup>b</sup>, Francisco Fernández-Avilés<sup>e</sup>, Fernando Worner Diz<sup>f</sup>, Luis Alonso-Pulpón<sup>g</sup>, Juan Cinca<sup>b</sup>, José Ramón González-Juanatey<sup>a</sup> en nombre de los investigadores de la Red Española de Insuficiencia Cardiaca (REDINSCOR II)<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup> Departamento de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>d</sup> Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>e</sup> Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>f</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>g</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 3 de junio de 2016

Aceptado el 29 de agosto de 2016

On-line el 13 de octubre de 2016

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca  
Fracción de eyección intermedia  
Características clínicas  
Pronóstico

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La guía de insuficiencia cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología define un nuevo grupo de pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia (40-49%) (ICFEi) cuyas características y pronóstico no están bien definidos. Nuestro objetivo es analizar este grupo en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca (Registro REDINSCOR II).

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo de 1.420 pacientes clasificados según la fracción de eyección: deprimida (ICFEd), < 40%; intermedia (ICFEi), 40-49% y conservada (ICFEc), ≥ 50%. Se comparan entre los 3 grupos las características clínicas, la mortalidad y sus causas y los ingresos por insuficiencia cardiaca al mes, a los 6 meses y al año. Se obtuvo la puntuación de propensión emparejando según grupo de fracción de eyección.

**Resultados:** La distribución de pacientes fue: 583 (41%) con ICFEd, 227 (16%) con ICFEi y 610 (43%) con ICFEc. El grupo con ICFEi se parece más al de ICFEc en cuanto a edad, prevalencia de hipertensión arterial y fibrilación auricular, aunque comparte con la ICFEd el predominio de varones, la etiología isquémica y el mayor uso de fármacos clase I para ICFEd. Las demás características fueron intermedias. No se detectaron diferencias entre los 3 grupos en la mortalidad total, las causas de muerte y los reingresos por insuficiencia cardiaca. Esta similitud en el pronóstico se confirmó en el análisis ajustado por puntuación de propensión.

**Conclusiones:** El grupo de pacientes con ICFEi comparte características con los de ICFEc e ICFEd, aunque está más próximo al de ICFEc. La mortalidad total, las causas de muerte o las rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca eran similares en los 3 grupos.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Mid-range Ejection Fraction Does Not Permit Risk Stratification Among Patients Hospitalized for Heart Failure

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** European Society of Cardiology heart failure guidelines include a new patient category with mid-range (40-49%) left ventricular ejection fraction (HFmrEF). HFmrEF patient characteristics and prognosis are poorly defined. The aim of this study was to analyze the HFmrEF category in a cohort of hospitalized heart failure patients (REDINSCOR II Registry).

**Methods:** A prospective observational study was conducted with 1420 patients classified according to ejection fraction as follows: HFrfEF, < 40%; HFmrEF, 40%-49%; and HFpEF, ≥ 50%. Baseline patient characteristics were examined, and outcome measures were mortality and readmission for heart failure at 1-, 6-, and 12-month follow-up. Propensity score matching was used to compare the HFmrEF group with the other ejection fraction groups.

**Results:** Among the study participants, 583 (41%) had HFrfEF, 227 (16%) HFmrEF, and 610 (43%) HFpEF. HFmrEF patients had a clinical profile similar to that of HFpEF patients in terms of age, blood pressure,

## Keywords:

Heart failure  
Mid-range ejection fraction  
Clinical characteristics  
Prognosis

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.022>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:318-319.

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: [maria.ines.gomez.otero@sergas.es](mailto:maria.ines.gomez.otero@sergas.es) (I. Gómez-Otero).

◇ Se puede consultar la lista de los investigadores de la Red Española de Insuficiencia Cardiaca en el apéndice del [material suplementario](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.08.019>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

and atrial fibrillation prevalence, but shared with HFrEF patients a higher proportion of male participants and ischemic etiology, and use of class I drugs targeting HFrEF. All other features were intermediate, and comorbidities were similar among the 3 groups. There were no significant differences in all-cause mortality, cause of death, or heart failure readmission. The similar outcomes were confirmed in the propensity score matched cohorts.

**Conclusions:** The HFmrEF patient group has characteristics between the HFrEF and HFpEF groups, with more similarities to the HFpEF group. No between-group differences were observed in total mortality, cause of death, or heart failure readmission.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 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  
 ICfEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada  
 ICfEd: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida  
 ICfEi: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia

## INTRODUCCIÓN

La terminología empleada más frecuentemente para describir la insuficiencia cardiaca (IC) se basa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que abarca un amplio espectro de pacientes, desde la FEVI normal ( $\geq 50\%$ ), clásicamente denominada IC con FEVI conservada (ICfEc), a la FEVI reducida ( $< 50\%$ ), denominada IC con FEVI deprimida (ICfEd).

La diferenciación de la IC por la FEVI es importante tanto por su significado pronóstico como porque la mayoría de los ensayos clínicos han utilizado este parámetro para la selección de pacientes. Los principales ensayos en ICfEd incluyeron a pacientes con FEVI  $\leq 35\text{--}40\%$ , y por el momento el beneficio terapéutico se limita a este grupo<sup>1,2</sup>. Sin embargo, los registros y ensayos clínicos en ICfEc han utilizado diferentes puntos de corte (FEVI  $> 40\%$ , FEVI  $> 45\%$ , FEVI  $> 50\%$ ), y por este motivo se considera que la FEVI entre el 40 y el 49% es una «zona gris» que requiere una mejor caracterización. Así, la nueva guía de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>1</sup> establece una nueva categoría de pacientes con IC y FEVI intermedia (ICfEi) para valores de FEVI del 40–49%, y destacan la necesidad de estimular la investigación clínica y terapéutica en este particular grupo de pacientes.

La Red de Investigación Cardiovascular del Instituto de Salud Carlos III (RIC) dispone de una base de datos sobre pacientes hospitalizados por IC aguda (registro REDINSCOR II) que incluye datos clínico-epidemiológicos y pronósticos. El objetivo de nuestro estudio es analizar y comparar las características clínicas, terapéuticas y pronósticas de los pacientes con ICfEd, ICfEi e ICfEc incluidos en el registro REDINSCOR II.

## MÉTODOS

### Población de estudio

Los datos parten de un registro nacional (REDINSCOR II), multicéntrico y prospectivo, que aglutina hasta 20 hospitales españoles de distinta complejidad e incluye a pacientes de edad  $\geq 18$  años hospitalizados en el servicio de cardiología al menos 24 h cuyo motivo de ingreso principal fue la presentación de signos

o síntomas compatibles con IC aguda, tanto *de novo* como descompensada, y con una radiografía de tórax con datos de congestión pulmonar. En ningún caso se trata de una continuación de la Red REDINSCOR previa, que incluía a pacientes con IC crónica reclutados en las consultas de cardiología<sup>3</sup>.

Se excluyó a los pacientes con IC y síndrome coronario agudo con elevación del ST, pacientes con una enfermedad terminal cuyo pronóstico vital fuera  $< 1$  año y aquellos con alguna condición que limitase el seguimiento posterior. Estableció el diagnóstico de IC el cardiólogo responsable del paciente de acuerdo con los criterios establecidos en la guía de IC.

El registro se llevó entre octubre de 2013 y diciembre de 2014 e incluyó un total de 1.831 pacientes consecutivos ingresados por IC aguda, de los que se incluyó en el análisis solo a los que tenían determinación ecocardiográfica de la FEVI durante el ingreso (1.084) o en los 6 meses previos (336), en total 1.420 pacientes (el 77,6% del total).

Las características basales de los pacientes excluidos por ausencia de determinación ecocardiográfica de FEVI (411 pacientes [22%]) se muestran en la [tabla 1 del material suplementario](#).

Se realizaron controles telefónicos del estado vital y de la presencia de eventos al mes, a los 3, a los 6 meses y al año de su inclusión en el registro. Las pérdidas en el seguimiento fueron mínimas (30 pacientes [1,6%]) y se censuraron para el análisis. El estudio contó con la aprobación de los comités de ética de los hospitales participantes y se dispone del consentimiento informado firmado por cada paciente incluido.

Se establecieron 3 grupos de IC según la FEVI: IC con FEVI deprimida (ICfEd) si la FEVI es  $< 40\%$ , IC con FEVI intermedia (ICfEi) si la FEVI es del 40–49% e ICfEc si la FEVI es  $\geq 50\%$ .

El objetivo de nuestro estudio es analizar en REDINSCOR II las características clínicas, terapéuticas y pronósticas de los pacientes con ICfEi y compararlas con los 2 patrones clásicos de IC (ICfEd e ICfEc).

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas, como frecuencia (porcentaje). Se utilizó el test de la  $\chi^2$  o el exacto de Fisher para comparar las variables cualitativas y la ANOVA o t de Student para comparar las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis mediante puntuación de propensión emparejada para equilibrar los grupos y minimizar el sesgo que supone estudiar el efecto de los grupos de FEVI a partir de un estudio observacional. La puntuación de propensión emparejada iguala las características basales de los grupos por unas variables definidas, lo que permite analizar el efecto de una intervención o factor. Para la puntuación de propensión emparejada se usó el protocolo 1:1 sin reemplazo, con *caliper* 0,2 desviaciones estándar de la puntuación de propensión, con el método de emparejamiento *nearest neighbour*. Para diagnosticar el equilibrio entre grupos, se utilizó la «diferencia estandarizada»<sup>4</sup> para comparar la media de las

**Tabla 1**  
Características basales al ingreso y tratamiento al alta según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

	Total n = 1.420 (100%)	FEVI < 40%, ICFEd n = 583 (41,1%)	FEVI 40-49%, ICFEi n = 227 (16,0%)	FEVI ≥ 50%, ICFEc n = 610 (43,0%)	p
Edad (años)	71,8 ± 12,1	68,2 ± 12,8	72,5 ± 11,1	75,0 ± 10,7	< 0,001
Varones	884 (62,3)	447 (76,7)	152 (67,0)	285 (46,7)	< 0,001
Etiología IC isquémica	491 (39,1)	266 (50,5)	83 (43,5)	142 (26,4)	< 0,001
Diagnóstico IC previa	805 (57,2)	351 (60,7)	137 (60,6)	317 (52,5)	0,009
Hipertensión arterial	1.083 (76,6)	415 (71,7)	179 (79,2)	489 (80,3)	0,001
Diabetes mellitus	664 (47,0)	276 (47,7)	109 (48,2)	279 (45,8)	0,746
EPOC	232 (16,5)	95 (16,4)	35 (15,6)	102 (16,9)	0,903
SAHOS	156 (11,1)	60 (10,4)	25 (11,2)	71 (11,8)	0,760
Ictus	141 (10,1)	53 (9,3)	26 (11,5)	62 (10,2)	0,634
Enfermedad vascular periférica	169 (12,1)	66 (11,7)	30 (13,3)	73 (12,1)	0,830
Frecuencia cardíaca (lpm)	89,0 ± 26,3	90,7 ± 24,7	91,4 ± 27,7	86,5 ± 27,0	0,008
Presión arterial sistólica (mmHg)	133,7 ± 29,1	127,2 ± 27,0	135,2 ± 28,5	139,3 ± 30,1	< 0,001
Ingreso con fibrilación auricular	540 (39,4)	195 (34,5)	92 (42,2)	253 (43,0)	0,009
Hemoglobina (g/l)	123,6 ± 20,8	128,2 ± 20,5	123,4 ± 21,6	119,3 ± 19,7	< 0,001
Filtrado glomerular estimado CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	60,4 ± 25,1	61,6 ± 26,3	58,5 ± 24,6	60,1 ± 24,0	0,266
NT-proBNP (pg/ml)	4.349,3 [1.973,5-8.774,9]	6.242,4 [3.299,1-10.960,2]	4.395,9 [2.308,1-8.262,5]	2.845,9 [1.287,4-5.903,6]	< 0,001
Índice de Charlson	3,5 ± 2,6	3,6 ± 2,7	3,7 ± 2,6	3,4 ± 2,6	0,220
Índice de Barthel	90,4 ± 19,8	93,4 ± 16,3	87,4 ± 23,1	88,6 ± 21,2	< 0,001
Índice de Pfeiffer	0,8 ± 1,5	0,6 ± 1,4	0,9 ± 1,6	1,0 ± 1,6	0,001
IECA o ARA-II al alta	972 (71,1)	445 (78,8)	157 (72,4)	370 (63,1)	< 0,001
Bloqueadores beta al alta	996 (72,4)	487 (86,2)	158 (71,8)	351 (59,5)	< 0,001
Antialdosterónicos al alta	633 (46,5)	368 (65,8)	99 (45,0)	166 (28,5)	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEd: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida; ICFEi: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia; ICFEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. Las variables continuas se representan mediante media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] y las categóricas, como n (%).

variables continuas y binarias, que no se influye por el tamaño de la muestra y permite la comparación del equilibrio relativo de variables con diferentes unidades. En nuestro caso, se esperaban diferencias estandarizadas < 0,2.

La puntuación de propensión emparejada se obtuvo mediante el paquete estadístico MatchIt del proyecto R. Las variables independientes fueron: sexo, edad, IC previa, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, ictus, enfermedad vascular periférica, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, etiología isquémica, hemoglobina, filtrado glomerular (CKD-EPI)<sup>5</sup>, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral > 1.500 ng/l, índices de edad-comorbilidad de Charlson<sup>6</sup>, índice de fragilidad de Barthel<sup>7</sup>, test de cribado de deterioro cognitivo de Pfeiffer<sup>8</sup> y tratamiento farmacológico (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II y bloqueadores beta antialdosterónicos). Mediante dicho análisis se obtuvieron 2 grupos de 212 pacientes emparejados por la condición FEVI 40-49% frente a < 40% y 208 pacientes por la condición FEVI 40-49% frente a ≥ 50%.

Primero se realizó un análisis de curvas de supervivencia para toda la cohorte mediante el método de Kaplan-Meier, y se compararon mediante *log-rank test*. Después, se realizaron análisis de supervivencia en las cohortes emparejadas. Se construyó un modelo de regresión de Cox con la variable explicativa «grupo de FEVI (%)» para el evento muerte por cualquier causa. Para el análisis de incidencia de reingreso por IC, se trazaron las curvas de incidencia acumulada y las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba de Gray<sup>9</sup>; el efecto del riesgo se determinó mediante un modelo de regresión de Fine y Gray<sup>10,11</sup> para riesgos competitivos.

El supuesto de proporcionalidad del riesgo se evaluó mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld.

Los datos faltantes se imputaron mediante el paquete MICE (*Multivariate Imputation by Chained Equations*) de R. Se realizó 1 imputación, dado que el porcentaje de datos faltantes era < 5%, excepto en la variable de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral, que se categorizó en 3 grupos: si era < 1.500 ng/l, si era ≥ 1.500 ng/l y «datos no disponibles» si le faltaban datos, ya que no medir este parámetro también podría estar relacionado con el evento.

Los análisis estadísticos se realizaron con los programas estadísticos SPSS 22 y R 3.2. Se consideró un resultado estadísticamente significativo si *p* < 0,05.

## RESULTADOS

### Características basales del grupo total

Las características basales al ingreso de los 1.420 pacientes incluidos en el análisis se recogen en la [tabla 1](#).

La media de edad del grupo total de pacientes analizados era 71,8 ± 12,1 años, y 884 (62,3%) eran varones. El factor de riesgo más frecuente fue la hipertensión arterial en 1.083 pacientes (76,6%), y 664 (47%) eran diabéticos. Más de la mitad, 805 pacientes (57,2%), tenía diagnóstico previo de IC. En cuanto a la etiología de la IC, la más frecuente fue la isquémica, 491 pacientes (39,1%). También hubo una alta prevalencia de fibrilación auricular, pues 540 (39,4%) la presentaban en el momento del ingreso.

### Características de los grupos definidos por fracción de eyección del ventrículo izquierdo

De todos los pacientes incluidos, 583 (41%) tenían FEVI < 40% (ICFEd); 227 (16%), FEVI 40-49% (ICFEi) y 610 (43%), FEVI ≥ 50% (ICFEc).

Se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos en variables como la edad y el sexo, en el antecedente de hipertensión arterial o de etiología isquémica y en variables clínicas al ingreso como la presencia de fibrilación auricular, la hemoglobina o la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral. En términos generales, la ICFEi se asemeja más a la ICFEc en características como la edad, la prevalencia de hipertensión arterial o la presencia de fibrilación auricular, pero comparte con la ICFEd el predominio del sexo masculino y la alta prevalencia de etiología isquémica.

También hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto a la capacidad funcional medida por el índice de Barthel y el estado cognitivo medido por el índice de Pfeiffer; se observó cierta similitud entre la ICFEi y la ICFEc. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los 3 grupos en el nivel de edad-comorbilidad medido por el índice de Charlson.

### Tratamiento farmacológico al alta

Se observan diferencias significativas entre los 3 grupos en los principales tratamientos al alta (tabla 1). En el grupo ICFEi destaca una elevada prescripción de tratamientos considerados de clase I en ICFEd; más del 70% de los pacientes con ICFEi reciben inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II y bloqueadores beta al alta (el 72,4 y el 71,8% respectivamente) y casi la mitad (45%), antiadosterónicos.

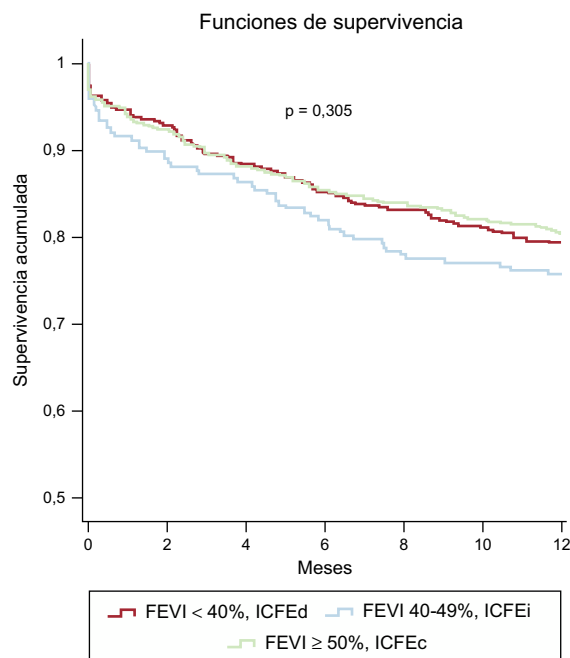
### Eventos en el seguimiento

De todos los pacientes ingresados por IC aguda incluidos en el análisis, murieron durante el ingreso 53 (3,9%): 21 con ICFEd (mortalidad, 3,8%), 9 con ICFEi (mortalidad, 4,1%) y 23 con ICFEc (mortalidad, 3,9%) (p = 0,972) (tabla 2). No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en la mortalidad hospitalaria (ICFEd frente a ICFEc, odds ratio [OR] = 0,96; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,53-1,76; p = 0,896; ICFEi frente a ICFEc, OR = 1,06; IC95%, 0,48-2,31; p = 0,891). Tras el primer mes de seguimiento, se observó una tendencia a mayor mortalidad en el grupo de ICFEi (el 5,3% en ICFEd, el 8,4% en ICFEi y el 6,1% en ICFEc), aunque no resultó significativa (p = 0,265) (ICFEd frente a ICFEc, OR = 0,87; IC95%, 0,53-1,42; p = 0,578; ICFEi frente a ICFEc, OR = 1,42; IC95%, 0,80-2,52; p = 0,237).

**Tabla 2**  
Mortalidad y reingresos por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento de la cohorte total

	Total n = 1.420 (100%)	FEVI < 40%, ICFEd n = 583 (41,1%)	FEVI 40-49%, ICFEi n = 227 (16,0%)	FEVI ≥ 50%, ICFEc n = 610 (43,0%)	p
Muerte durante el ingreso	53 (3,9)	21 (3,8)	9 (4,1)	23 (3,9)	0,972
Mortalidad al mes	87 (6,1)	31 (5,3)	19 (8,4)	37 (6,1)	0,265
Mortalidad a los 6 meses	213 (15,0)	84 (14,4)	41 (18,1)	88 (14,4)	0,370
Mortalidad a los 12 meses	289 (20,4)	116 (19,9)	55 (24,2)	118 (19,3)	0,278
Reingreso por IC al mes	136 (9,6)	58 (9,9)	21 (9,3)	57 (9,3)	0,924
Reingreso por IC a los 6 meses	344 (24,2)	147 (25,2)	55 (24,2)	142 (23,3)	0,738
Reingreso por IC a los 12 meses	427 (30,1)	178 (30,5)	67 (29,5)	182 (29,8)	0,947

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFEd: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida; ICFEi: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia. Los valores expresan n (%).



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia al año de los 3 grupos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la cohorte total. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICFEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFEd: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida; ICFEi: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia.

Tampoco se observaron diferencias significativas en la mortalidad a los 6 meses (p = 0,37) (ICFEd frente a ICFEc, OR = 1,00; IC95%, 0,73-1,38; p = 0,993; ICFEi frente a ICFEc, OR = 1,31; IC95%, 0,87-1,96; p = 0,196) ni al año (p = 0,278) (ICFEd frente a ICFEc, OR = 1,04; IC95%, 0,78-1,39; p = 0,810; ICFEi frente a ICFEc, OR = 1,33; IC95%, 0,93-1,92; p = 0,122), con mortalidades del 15 y el 20,4% del grupo total. En la figura 1 se muestra las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia al año de los 3 grupos de FEVI en la cohorte total.

Al analizar la distribución de las muertes en la cohorte total, no hubo diferencias significativas entre los grupos de IC deprimida, intermedia y preservada, y la muerte por IC refractaria fue la más frecuente en los 3 grupos, seguida de la muerte de causa no cardiovascular (tabla 3).

La tasa de reingresos por IC en el grupo total fue del 9,6% al mes, el 24,2% a los 6 meses y el 30,1% al año (tabla 2).

No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en ningún momento del seguimiento.

**Tabla 3**

Tipo de mortalidad al año en los 3 grupos de FEVI de la cohorte total

Tipo de mortalidad (12 meses)	Total n = 1.420 (100%)	FEVI < 40%, ICFEd n = 583 (41,1%)	FEVI 40-49%, ICFEi n = 227 (16,0%)	FEVI ≥ 50%, ICFEc n = 610 (43,0%)	p
Muerte súbita	45 (3,2)	17 (2,9)	5 (2,2)	23 (3,8)	0,465
IC refractaria	137 (9,6)	60 (10,3)	25 (11,0)	52 (8,5)	0,439
Otra cardiovascular	37 (2,6)	12 (2,1)	6 (2,6)	19 (3,1)	0,519
Extracardiaca	70 (4,9)	27 (4,6)	19 (8,4)	24 (3,9)	0,028

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFEd: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida; ICFEi: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia.

Los valores expresan n (%).

### Ajuste por puntuación de propensión

Tras el análisis por la puntuación de propensión, se obtuvieron 2 grupos de 212 pacientes emparejados por la condición FEVI 40-49% frente a < 40%, y 208 pacientes por la condición FEVI 40-49% frente a ≥ 50%. El equilibrio de la distribución de las variables entre los pacientes adecuadamente emparejados se presenta en las [tabla 4A](#) y la [tabla 4B](#).

Siguiendo el modelo de regresión de Cox con la variable explicativa grupo de FEVI, se realizaron análisis de supervivencia a los 12 meses en las cohortes emparejadas, sin que se identificasen diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos de ICFEi e ICFEd (*hazard ratio* [HR] = 0,77; IC95%, 0,53-1,13; p = 0,19) ni entre los grupos de ICFEi e ICFEc (HR = 1,03; IC95%, 0,69-1,54; p = 0,87). En las [figuras 2A y B](#) se muestran las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia al año de las cohortes emparejadas.

Tampoco se observaron diferencias significativas en los reingresos por IC ([figuras 3A y B](#)) y la distribución de las causas de muerte al año ([tabla 2A](#) y [tabla 2B del material suplementario](#)) en las cohortes emparejadas, aunque se observaba una tendencia a mayores tasas de reingresos por IC y de muerte por progresión de la IC en el grupo de ICFEd.

### DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes de nuestro estudio indican que la nueva categorización de pacientes con ICFEi identifica una población con características clínicas de transición entre el grupo de ICFEd y el de ICFEc, pero no discrimina un grupo con peor pronóstico.

En nuestro conocimiento se describen por primera vez las características y el pronóstico de una cohorte de pacientes hospitalizados con ICFEi (FEVI 40-49%), nueva categoría incluida

**Tabla 4A**

Características basales emparejadas después de la puntuación de propensión emparejada en los grupos ICFEi e ICFEd

	Media tratados (FEVI 40-49%, n = 212)	Media control (FEVI < 40%, n = 212)	DE control	Diferencia media estándar	p
Distancia (puntuación de propensión), media	0,34	0,34	0,14	0,03	0,679
Edad (años), media	72,16	73,1	10,39	-0,08	0,374
Varones, proporción	0,69	0,66	0,48	0,08	0,407
Etiología IC isquémica, proporción	0,38	0,46	0,5	-0,17	0,094
IC previa, proporción	0,6	0,65	0,48	-0,1	0,316
Diabetes mellitus, proporción	0,47	0,5	0,5	-0,07	0,496
Hipertensión arterial, proporción	0,79	0,82	0,39	-0,07	0,465
EPOC, proporción	0,16	0,16	0,37	0	1
SAHOS, proporción	0,12	0,13	0,33	-0,03	0,767
Ictus, proporción	0,11	0,12	0,32	-0,03	0,759
Enfermedad vascular periférica, proporción	0,13	0,14	0,35	-0,04	0,669
Frecuencia cardiaca (lpm), media	91,59	89,91	22,42	0,06	0,491
Presión arterial sistólica (mmHg), media	134,29	133,37	28,5	0,03	0,74
Fibrilación auricular, proporción	0,42	0,44	0,5	-0,05	0,623
Hemoglobina (g/l), media	124,33	122,27	18,76	0,1	0,295
Filtrado glomerular (CKD-EPI), media	59,13	55,27	25,47	0,16	0,112
NT-proBNP ≥ 1.500 ng/l, proporción	0,59	0,62	0,49	-0,07	0,487
NT-proBNP (como dato no disponible), proporción	0,31	0,31	0,46	0,01	0,916
Índice de Charlson, media	3,62	3,97	2,73	-0,13	0,169
Índice de Barthel, media	88,94	90,47	18,42	-0,07	0,423
Índice de Pfeiffer, media	0,95	0,84	1,62	0,07	0,5
IECA o ARA-II, proporción	0,73	0,71	0,46	0,05	0,589
Bloqueadores beta, proporción	0,74	0,73	0,45	0,02	0,827
Antidopaminérgicos, proporción	0,46	0,43	0,5	0,07	0,494

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFEd: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida; ICFEi: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

**Tabla 4B**

Características basales emparejadas después de la puntuación de propensión emparejada en los grupos ICFei e ICFeC

	Media tratados (FEVI 40-49%, n = 208)	Media control (FEVI ≥ 50%, n = 208)	DE control	Diferencia media estándar	p
Distancia (puntuación de propensión), media	0,34	0,33	0,15	0,05	0,548
Edad (años), media	72,64	73,2	10,68	-0,05	0,59
Varones, proporción	0,64	0,62	0,49	0,06	0,542
Etiología IC isquémica, proporción	0,35	0,31	0,46	0,08	0,405
IC previa, proporción	0,61	0,62	0,49	-0,03	0,763
Diabetes mellitus, proporción	0,47	0,47	0,5	0,01	0,922
Hipertensión arterial, proporción	0,8	0,77	0,42	0,06	0,55
EPOC, proporción	0,16	0,16	0,37	0	1
SAHOS, proporción	0,12	0,12	0,32	0,01	0,879
Ictus, proporción	0,11	0,12	0,32	-0,01	0,877
Enfermedad vascular periférica, proporción	0,13	0,1	0,3	0,08	0,357
Frecuencia cardíaca (lpm), media	89,7	90,9	28,07	-0,04	0,655
Presión arterial sistólica (mmHg), media	135,86	132,95	26,71	0,1	0,285
Fibrilación auricular, proporción	0,42	0,48	0,5	-0,11	0,278
Hemoglobina (g/l), media	122,3	121,5	22,2	0,03	0,73
Filtrado glomerular (CKD-EPI), media	58,55	57,71	24,31	0,03	0,728
NT-proBNP ≥ 1.500 ng/l, proporción	0,56	0,57	0,5	-0,02	0,843
NT-proBNP (como dato no disponible), proporción	0,33	0,3	0,46	0,06	0,526
Índice de Charlson, media	3,63	3,63	2,89	0	1
Índice de Barthel, media	87,64	88,05	23,3	-0,02	0,855
Índice de Pfeiffer, media	0,95	0,95	1,55	0	1
IECA o ARA-II, proporción	0,71	0,71	0,45	-0,01	0,914
Bloqueadores beta, proporción	0,68	0,63	0,48	0,1	0,303
Antialdosterónicos, proporción	0,39	0,38	0,49	0,02	0,84

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; ICFeC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICFei: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

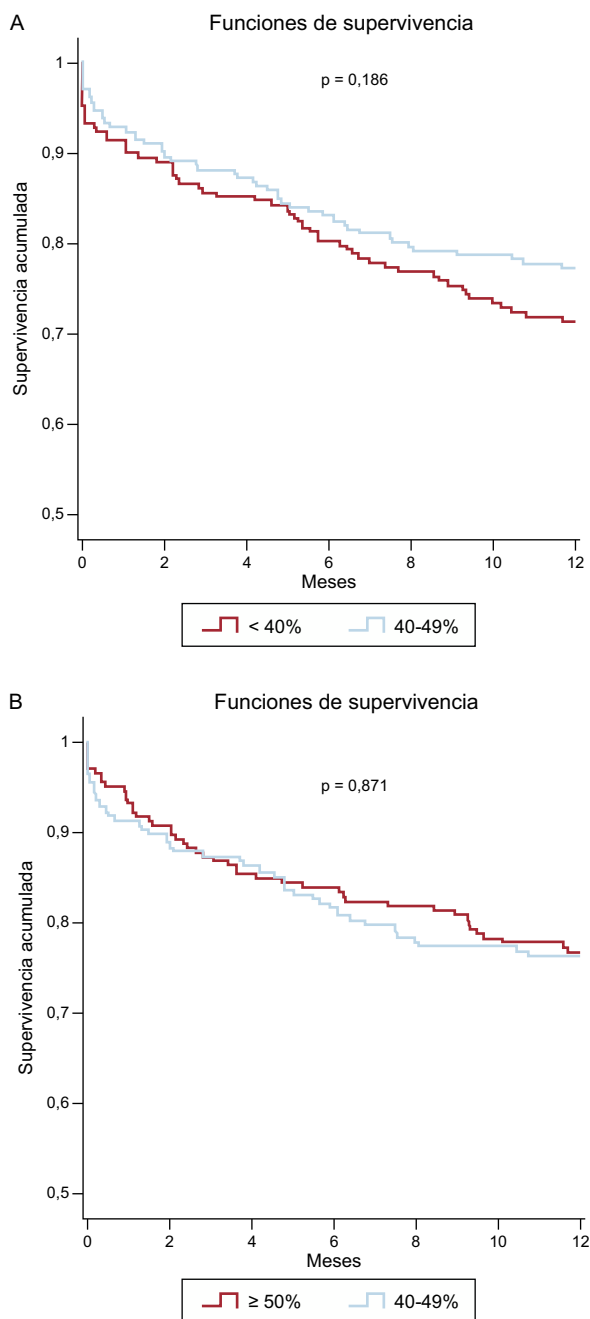
en la reciente guía de diagnóstico y tratamiento de la IC de la ESC<sup>1</sup>. La FEVI en pacientes con diagnóstico de IC constituye un continuo y es un parámetro que clásicamente ha permitido clasificar 2 patrones fenotípicos de la enfermedad (ICFeD e ICFeC) que presentan diferencias en sus características clínicas. La prevalencia de ambos patrones de IC varía en los diferentes registros en función de la procedencia de los pacientes<sup>12-15</sup>. En el registro europeo de IC (*ESC-HF Long-Term Registry*), la prevalencia de IC con FEVI > 45% entre los pacientes hospitalizados era del 32,8% y entre los pacientes ambulatorios con IC crónica, del 23,1%<sup>12</sup>. En el registro americano de IC aguda (*OPTIMIZE-HF*), la prevalencia de IC con FEVI ≥ 40% era del 51,2%<sup>13</sup>. En nuestro registro, la prevalencia de ICFeD, ICFei e ICFeC son del 41, el 16 y el 43% respectivamente, lo que supone que el 59% tenía FEVI ≥ 40%, en la línea del registro *OPTIMIZE-HF* y otros registros contemporáneos. Debe tenerse en cuenta el punto de corte para definir las formas de IC en los diferentes registros, ya que podría condicionar las comparaciones entre ellos.

Tradicionalmente los pacientes con FEVI deprimida suelen ser más jóvenes, predominantemente varones y con elevada prevalencia de cardiopatía isquémica; por el contrario, las series de ICFeC muestran predominio del sexo femenino, edad más avanzada y elevada prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y fibrilación auricular.

En este sentido, una publicación reciente del TOPCAT donde se analizan las características basales y el pronóstico de los pacientes según 4 grupos de FEVI (45-49%, 50-54%, 55-59%, ≥ 60%) encuentra que el grupo con FEVI 45-49% tiene una mayor proporción de varones y de cardiopatía isquémica que los grupos con mayor FEVI<sup>16</sup>.

Múltiples registros y ensayos clínicos han analizado, con hallazgos dispares, el pronóstico y sus determinantes en pacientes

con IC, con FEVI tanto deprimida como conservada<sup>13,17-23</sup>. En general, los grupos de pacientes crónicos con ICFeD suelen mostrar una mortalidad significativamente mayor que aquellos con ICFeC; sin embargo, los registros que incluyen a los pacientes durante la hospitalización suelen mostrar un pronóstico similar. Publicaciones del registro MAGGIC describen un peor pronóstico de la ICFeD, aunque sin mencionar de manera específica el origen hospitalario o ambulatorio de los pacientes incluidos<sup>17</sup>. En el registro *OPTIMIZE-HF* se describe una mortalidad hospitalaria no ajustada ligeramente superior en ICFeD (FEVI < 40%) que en IC con FEVI ≥ 40% (el 3,9 frente al 2,9%; OR = 1,34; p < 0,0001), pero sin diferencias entre los grupos de IC con FEVI 40-50% y FEVI > 50% (el 3,0 frente al 2,9%; p = 0,65)<sup>13</sup>. En el seguimiento a 60-90 días no hubo diferencias significativas entre los grupos en la mortalidad y las rehospitalizaciones. Un estudio reciente, que incluye algo más de 19.000 pacientes beneficiarios de Medicare dados de alta con el diagnóstico principal de IC, compara la estancia hospitalaria, la mortalidad y los ingresos a 30 días entre los grupos de ICFeD e ICFeC y encuentra tasas ajustadas de mortalidad ligeramente mayores para la ICFeD (el 10% de más mortalidad al mes), aunque con tasas similares de ingreso a 30 días<sup>15</sup>. Cabe destacar que en este estudio se asignó a los pacientes a un tipo de IC u otro según el código de diagnóstico al alta, sin especificar el punto de corte de FEVI empleado. Otras publicaciones que incluyen a pacientes hospitalizados describen una mortalidad similar entre la deprimida y la conservada, y la muerte relacionada con la IC (muerte súbita o muerte por progresión de la IC) es la principal causa de mortalidad en ambas, aunque con mayor peso de la muerte cardiovascular no relacionada con la IC en el grupo con FEVI conservada<sup>18,19,22,23</sup>.

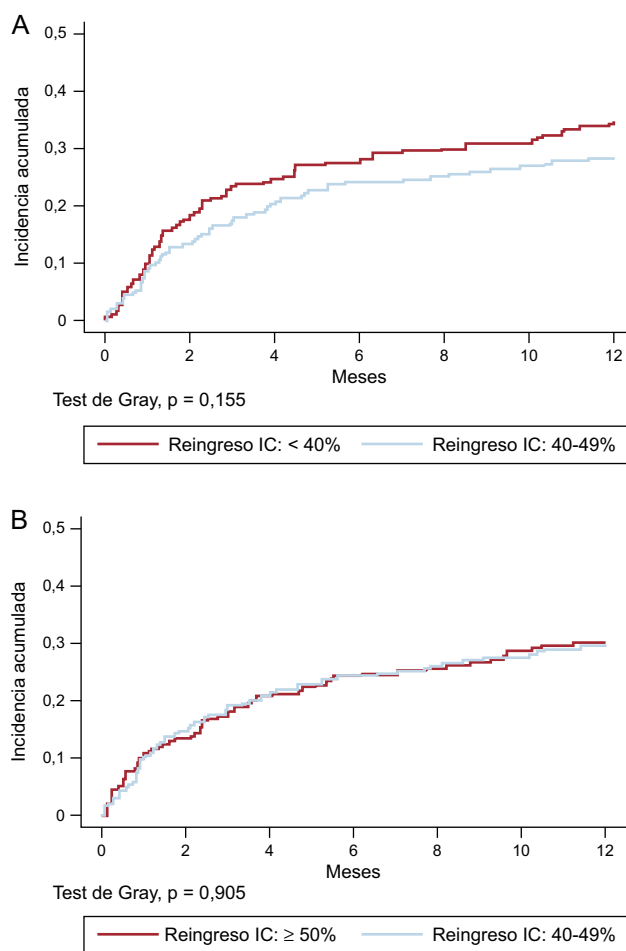


**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia al evento de mortalidad al año en las cohortes emparejadas. A: FEVI 40-49% frente a FEVI < 40%. B: FEVI 40-49% frente a FEVI ≥ 50%. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Los resultados de nuestro estudio son acordes con lo descrito en series de pacientes hospitalizados, ya que entre los grupos de FEVI deprimida, conservada o intermedia no se observan diferencias significativas en la mortalidad en el seguimiento (1, 6 y 12 meses) y en los reingresos por IC. El abordaje estadístico empleado en nuestro análisis, en el que se emparejan los grupos de pacientes para minimizar el sesgo que supone estudiar el efecto de los grupos de FEVI a partir de un estudio observacional, permite obtener conclusiones más robustas en este tipo de comparaciones.

**Limitaciones**

El registro REDINSCOR II incluye una cohorte de pacientes hospitalizados por descompensación de IC o IC *de novo* en servicios



**Figura 3.** Curvas de incidencia acumulada de reingreso por IC en las cohortes emparejadas. A: FEVI 40-49% frente a FEVI < 40%. B: FEVI 40-49% frente a FEVI ≥ 50%. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca.

de cardiología españoles y seguidos prospectivamente durante 1 año. Por lo tanto, nuestros resultados se limitan a ese grupo de pacientes, de los que se tiene información más escasa, ya que la mayoría de los registros incluyen a pacientes ambulatorios crónicos y estables o mezclan ambos grupos de pacientes.

Hubo un porcentaje no despreciable de pacientes (411 [22,4%]) a los que no se incluyó en este análisis por falta de determinación de la FEVI al ingreso o en los 6 meses previos, aunque cuando se los comparó con el grupo analizado no se observaron diferencias significativas en mortalidad u hospitalizaciones por IC.

Por otro lado, la división de los grupos se llevó a cabo con la FEVI obtenida durante la hospitalización, en una fase de inestabilidad clínica. Por lo tanto, se desconoce la evolución de la FEVI durante el seguimiento, en el que podría haber pacientes que sufrieran cambios dinámicos en esta, en particular recuperando la FEVI y pasando de ICFEd a ICFei o ICFEc. Los valores obtenidos de FEVI, la mayoría (76,3%) durante la hospitalización, fueron los descritos por los investigadores de cada centro (cardiólogos) sin una auditoría de sus resultados, por lo que podría haber cierta variabilidad de la medición que supusiese reclasificaciones de los pacientes dentro de los grupos de FEVI y condicionase de alguna forma nuestros resultados. El tratamiento es el pautado al alta hospitalaria, por lo que tampoco se puede confirmar que sea la estrategia terapéutica mantenida durante todo el seguimiento, hecho que podría tener algún tipo de influencia en el pronóstico.

Aunque pudieran existir limitaciones a la hora de clasificar las causas de muerte, en especial la mortalidad extrahospitalaria, es la

primera vez que se describen específicamente las causas de muerte de pacientes con ICFei, y no se observan diferencias significativas entre los tres grupos analizados, ni en el análisis general ni en el de grupos emparejados.

Si bien no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la comparación de grupos con magnitudes clínicamente relevantes, es posible que la falta de potencia estadística en estas comparaciones pueda condicionar en cierto modo nuestros resultados. Por otra parte, a pesar de que el análisis por puntuación de propensión emparejada es más robusto que las regresiones clásicas, adolece de ciertas debilidades, como que no es posible corregir ciertos factores de confusión no medidos, con lo que siempre queda un margen de confusión residual.

## CONCLUSIONES

Se describen por primera vez de manera específica las características clínico-epidemiológicas y el pronóstico al año de pacientes hospitalizados con ICFei. Se observa que este nuevo grupo comparte características con los otros dos patrones (ICFec e ICFeD), aunque con mayor similitud con el grupo de FEVI conservada. Tras un seguimiento prospectivo de 1 año, no se observan diferencias entre los 3 grupos de pacientes en la mortalidad total, las causas de muerte y la necesidad de rehospitalización por IC.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio se ha realizado con el respaldo del Programa de Insuficiencia Cardíaca de la Red de Investigación Cardiovascular del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España (RD12/0042) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La clasificación fenotípica de los pacientes con IC según la FEVI identifica grupos con características clínicas diferenciales. La evidencia sobre la eficacia del tratamiento se limita a pacientes con ICFeD (FEVI < 40%) y no se dispone de información sobre las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con FEVI intermedia (ICFei, FEVI 40–49%), grupo que ha sido incluido de manera específica en la reciente guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El análisis de los pacientes incluidos en el Registro REDINSCOR II indica que los pacientes con ICFei presentan unas características clínico-terapéuticas diferenciales respecto a aquellos con ICFeD e ICFec, aunque con un patrón más parecido al del grupo con ICFec. No se observan diferencias en el pronóstico durante la hospitalización ni en el seguimiento durante 1 año. No parece que esta nueva clasificación aporte información relevante para el tratamiento clínico de los pacientes con IC.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2016.08.019](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.08.019).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
2. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2:97–112.
3. Alonso-Pulpón L, Borrás X, Brugada J, et al. Investigadores de REDINSCOR. Clinical and Preclinical Heart Failure Research Network (REDINSCOR). Instituto de Salud Carlos III Cooperative Special Topic Research Networks. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:76–81.
4. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46:399–424.
5. Montañés R, Bover J, Oliver A, Ballarín JA, Gràcia S. Assessment of the new CKD-EPI equation to estimate the glomerular filtration rate. *Nefrología*. 2010;30:185–194.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–383.
7. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J*. 1965;14:61–65.
8. Martínez de la Iglesia J, Duenas Herrero R, Onis Vilches MC, Aguado Taberne C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:129–134.
9. Gray RJ. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat*. 1988;16:1141–1154.
10. Pintilie M. An introduction to competing risks analysis. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:599–605.
11. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
12. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1173–1184.
13. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768–777.
14. Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013;6:279–286.
15. Loop MS, Van Dyke MK, Chen L, et al. Comparison of length of stay, 30-day mortality, and 30-day readmission rates in medicare patients with heart failure and with reduced versus preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2016;118:79–85.
16. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. for the TOPCAT Investigators. 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.
17. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:1750–1757.
18. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:998–1005.
19. 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.
20. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail*. 2008;1:91–97.
21. Hai SHJJ, Chan PHM, Huang D, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of hospitalized heart failure in Chinese population—The Hong Kong



- Heart Failure Registry. *J Card Fail.* 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.03.007>
22. Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, De la Peña MG, Gonzalez-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart.* 2005;91:489–494.
  23. Grigorian-Shamagian L, Otero Raviña F, Abu Assi E, et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J.* 2008;156:1184–1190.