



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Análisis de la población de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo en rango intermedio.

Analysis of the population of patients with heart failure and mid-range left ventricular ejection fraction.

Autor/es

Elena Isabel Esteban Cabello

Director/es

Fernando J. Ruiz Laiglesia

Marta Sánchez Marteles



FACULTAD DE MEDICINA

2017



ÍNDICE

1) RESUMEN	4
Palabras clave	4
2) ABSTRACT	5
Key words	5
3) INTRODUCCIÓN	6
3.1 Concepto	6
3.2 Epidemiología	6
3.3 Etiología de la insuficiencia cardiaca y comorbilidad asociada	6
3.4 Criterios de Framingham para el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca.	8
3.5 Terminología relativa a gravedad de los síntomas de Insuficiencia Cardiaca.....	8
3.6 Pruebas complementarias	9
3.7 Pronóstico	10
3.8 Tratamiento de la IC	10
3.9 Descripción de IC según Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).....	13
4) HIPÓTESIS.....	15
5) OBJETIVOS.....	15
6) MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
6.1 Diseño del estudio	15
6.2 Muestra	15
6.3 Variables estudiadas	16
6.4 Análisis estadístico	17
6.5 Consideraciones éticas.....	17
7) RESULTADOS	18
7.1 Descripción de la muestra general	18
7.2 Análisis descriptivo y comparativo de las variables estudiadas por grupos.....	19
7.2.1 Características epidemiológicas, demográficas, antropométricas y hábito tabáquico	19
7.2.2 Características clínicas y analíticas basales:	20
A. Terminología relativa a la gravedad de los síntomas según escala ACC/AHA y escala NYHA..	20
B. Causa primaria de la Insuficiencia Cardiaca (IC).....	20
C. Comorbilidades asociadas.....	21
D. Parámetros analíticos:	22
E. Pruebas complementarias.....	23
F. Tratamientos al alta.....	24
8) DISCUSIÓN	25
9) CONCLUSIONES	30
10) BIBLIOGRAFÍA.....	31
11) ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

1. Etiología de la Insuficiencia Cardíaca (IC).....	7
2. Comorbilidades más frecuentes de la IC.....	7
3. Clasificación de la IC según la escala NYHA.....	8
4. Estadios de la IC según escala ACC/AHA.....	9
5. Criterios de inclusión para cada grupo de Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI).....	13
6. Distribución de la muestra según FEVI.....	19
7. Características epidemiológicas, demográficas y antropométricas de cada grupo según FEVI.....	19
8. Diferencias significativas encontradas entre grupos para las escala NYHA y AHA.....	20
9. Diferencias estadísticamente significativas encontradas entre grupos para la etiología primaria de la IC.....	21
10. Comorbilidad encontrada para cada grupos según FEVI.....	21
11. Diferencias estadísticamente significativas encontradas en las pruebas complementarias realizadas entre grupos.....	24
12. Características epidemiológicas, demográficas y antropométricas del total de la muestra.....	34
13. Parámetros analíticos analizados.....	35
14. Diferencias estadísticamente significativas encontradas entre grupos en los parámetros analíticos.....	36
15. Resultados en pruebas complementarias realizadas.....	37
16. Tratamientos recibidos al alta y diferencias significativas encontradas entre grupos...38	

FIGURAS

1. Algoritmo diagnóstico de la IC.....	10
2. Gráfico de barras de la proporción de edad por intervalos.....	18
3. Gráfico de barras de la edad del total de la muestra.....	18
4. Diagrama de sectores de la distribución por sexos.....	18
5. Diagrama de sectores de la distribución por grupos según FEVI.....	19
6. Gráfico de barras de la prevalencia encontrada para los distintos estadios de la escala AHA por grupos.....	20
7. Gráfico de barras de la prevalencia encontrada para los distintos estadios de la escala NYHA por grupos.....	20
8. Gráficos de barras de la proporción de pacientes para cada causa primaria de la insuficiencia cardíaca.....	21
9. Gráfico de barras de la alteración de la contractilidad encontrada en cada grupo.....	23
10. Gráfico de barras que representa los porcentajes para cada causa primaria de la IC encontrada en el total de la muestra.....	34
11. Gráfico de barras que representa la comorbilidad encontrada en el total de la muestra.....	34

1) RESUMEN

Introducción y objetivos: La insuficiencia cardiaca (IC) se ha clasificado tradicionalmente en dos grupos según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): IC con FEVI deprimida (FEVId) <40% e IC con FEVI conservada (FEVlc) >50%, cada uno con sus características clínicas y pronósticas. Actualmente se está imponiendo una nueva categoría: la IC con FEVI intermedia (FEVIm) 40-49%. Nuestro estudio quiere demostrar si realmente existen diferencias significativas, para apoyar esta nueva clasificación de la IC según FEVI.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, epidemiológico, retrospectivo, observacional y no intervencionista, en pacientes con ingreso índice por presentar IC. La muestra se dividió en tres grupos según FEVI: FEVId, FEVIm y FEVlc. Se analizaron y compararon características epidemiológicas, demográficas, antropométricas, clínicas y analíticas mediante el programa de estadística SPSS v21.00. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados: La muestra estuvo constituida por 267 pacientes: 22,10% con FEVId, 19,85% con FEVIm y 56,18% con FEVlc. El grupo de FEVIm tuvo características epidemiológicas, demográficas y antropométricas más próximas al grupo de FEVlc, a excepción del predominio de varones, aunque sin diferencias significativas entre grupos. La cardiopatía isquémica fue la principal causa de su IC, similar al grupo de FEVId; y la hipertensión arterial (HTA) fue la etiología principal para el grupo de FEVlc (FEVIm vs FEVlc $p < 0,05$). En la IC con FEVIm hay una alta prevalencia de EPOC (35,8%), diabetes (43,4%) y anemia (35,3%), sin diferencias con los otros dos grupos. La media de los niveles de NT-proBNP en la IC FEVIm fue 7029,93 pg/ml; FEVId 5859,61 pg/ml; y 4003,27 pg/ml en la FEVlc ($p < 0,05$). Un 77,4% de los pacientes con FEVIm presentaban alteraciones de la contractilidad (segmentaria 49%; global 28,3%); y un 35,8% dilatación de cavidades, presentando diferencias significativas. No hubo diferencias en la terapia, salvo en que la antiagregación fue más frecuente en la FEVId (45,8%; $p < 0,05$).

Conclusión: En sus características epidemiológicas, demográficas, antropométricas, y comorbilidades, los pacientes con FEVIm se acercan a aquellos con FEVlc, aunque sin diferencias significativas entre grupos. Sin embargo, en su etiología, hallazgos ecocardiográficos y niveles de NTProBNP se asemejan a la IC con FEVId, sugiriendo que representa un estadio de transición entre preservada y reducida.

Palabras clave

Insuficiencia Cardiaca, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), Insuficiencia cardiaca con FEVI intermedia, Insuficiencia cardiaca con FEVI deprimida e Insuficiencia Cardiaca con FEVI conservada

2) ABSTRACT

Introduction and aims: Heart Failure (HF) has been traditionally classified in two different groups according to the left ventricular (LV) ejection fraction (EF): HF with reduced EF (HFrEF, EF<40%) and HF with preserved EF (HFpEF, EF>50%), each one of them with its own clinical and pronostical characteristics. Nowadays, a new category is being included: HF with mid-range EF (HFmEF, EF 40-49%). The aim of the study is to evaluate if there are significant statistical differences between groups, in order to support the new category.

Methods: A descriptive, epidemiological, retrospective, observational and non interventionist study was performed in patients with HF diagnosis. The sample was divided in three groups according to LVEF: HFrEF, HFmEF and HFpEF. Epidemiological, demografical, anthropometric, clinical and analytical characteristics were analysed and compared using statistical program SPSS v21.00. Statistical significance was established for $p<0,05$.

Results: The sample was constituted by 267 patients: 22,10% with HFrEF, 19,85% with HFmEF and 56,18% with HFpEF. HFmEF group had closer epidemiological, demographic and anthropometric characteristics to HFpEF group, except for male predominance, although without significant differences between groups. Ischemic heart disease was the main cause of HF, similar to the HFrEF group; and high blood pressure was the etiology for the HFpEF group (HFpEF vs HFmEF $p<0,05$). There is a high prevalence of COPD (35,8%), diabetes (43,4%) and anemia (35,8%) in the HFmEF, with no differences between the other two groups. The mean NT-proBNP levels in the HFmEF were 7029.93 pg/ml; HFrEF 5859.61 pg/ml; and 4003.27 pg/ml in the HFpEF ($p <0.05$). A 77.4% of patients with mid-range LVEF had contractility alterations (segmental 49%, overall 28.3%); And a 35.8% had dilatation of cavities, with significant differences. There were no differences in therapy, except for the most frequent antiplatelet in HFrEF (45.8%, $p <0.05$).

Conclusion: Patients with HFmEF are close to those with HFmEF in their epidemiological, demographic, anthropometric characteristics and comorbidities, but without significant differences between groups. However, in its etiology, echocardiographic findings and NT-proBNP levels resemble HFrEF, suggesting that it represents a transition stage between preserved and reduced.

Key words

Heart Failure (HF), Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), HF with mid-range EF (HFmEF), HF with reduced EF (HFrEF) and HF with preserved EF (HFpEF).

3) INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es actualmente un problema de salud de gran importancia a nivel mundial y en nuestro medio por la elevada y progresiva morbimortalidad que conlleva, y el alto coste humano, técnico y económico derivado de su atención sanitaria. La cronicidad de la enfermedad y las frecuentes agudizaciones de la misma suponen una limitación importante de la calidad de vida de estos pacientes, que dejados a su libre evolución presentan una alta tasa de letalidad inclusive con exhaustivo control.

La elevada presencia de factores causales como el envejecimiento, la mayor supervivencia de los enfermos con cardiopatía o la mejora de los tratamientos, hacen que la incidencia de la misma progresivamente esté en aumento(1).

3.1 Concepto:

La IC es un síndrome caracterizado por la incapacidad del corazón para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos en el que los pacientes presentan las siguientes características:

- Síntomas de IC: disnea o fatiga tanto en reposo como durante el ejercicio
- Signos: presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico.
- Evidencia objetiva de una alteración cardiaca estructural o funcional en reposo que producen una reducción del gasto cardiaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés.

La respuesta clínica al tratamiento de la IC no es suficiente para establecer el diagnóstico, pero puede ser de ayuda si no se puede establecer un diagnóstico certero tras realizarse las pruebas diagnósticas oportunas(2,3).

3.2 Epidemiología

Históricamente ha sido causa del 3-5% de los ingresos hospitalarios en nuestro medio y es la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años. Aproximadamente un 2% del gasto sanitario en países desarrollados se destina a la IC y no parece que tienda a disminuir según datos obtenidos en la última década(4). En Estados Unidos la incidencia es de 1 a 3 casos por 1.000 (pacientes/año), lo que significa que aproximadamente aparecen 550.000 casos nuevos al año, mientras que la prevalencia va del 2% al 6% con un promedio de 2,6%. Se ha demostrado que aumenta con la edad, siendo de menos del 1% para menores de 50 años de edad, hasta alcanzar un 5% para edades entre 50 y 70 años, y un 10% para mayores de 70 años(5).

En España disponemos de estudios sobre incidencia de la IC donde se describe la aparición de 2,96 casos/1.000 personas/año en 2000 y 3,90 casos/1.000 personas/año en 2007(6). Hasta los 75 años parece que la incidencia era mayor entre los varones y a partir de esa edad se hacía similar en ambos sexos, e incluso superior entre las mujeres con edades extremas (> 85 años)(7,8).

En cuanto a la prevalencia en España, la IC afecta a un 6,8% de la población, similar en varones y mujeres. Dividida por edades es del 1,3% entre los 45 y los 54 años, del 5,5% entre los 55 y los 64, del 8% entre los 65 y los 75 y del 16,1% entre los mayores de 75 años(4).

3.3 Etiología de la insuficiencia cardiaca y comorbilidad asociada

La etiología de la IC es múltiple, existiendo por lo tanto diferentes causas predisponentes, determinantes y precipitantes recogidas en la siguiente tabla:

Etiología	Ejemplos
Causas predisponentes	
Etiológicas	Cardiopatía isquémica, cardiopatías congénitas.
Probablemente etiológicas	Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes, historia de fiebre reumática.
No etiológicas	Edad, sexo masculino, obesidad y tabaquismo.
Causas determinantes	
Miocardiópatías:	
○ Primarias	Miocardiópatía dilatada, hipertrófica y restrictiva.
○ Secundarias	Miocardiópatía isquémica, infecciosa, tóxica y metabólica.
Sobrecarga ventricular alterado:	
○ De presión	HTA, estenosis aórtica/pulmonar y HTP.
○ De volumen	Insuficiencias valvulares y cortocircuitos.
Llenado ventricular alterado	Hipertrofia ventricular, estenosis mitral/tricúspide, tumores, taponamiento y pericarditis constrictiva.
Arritmias	Bradycardia, taquicardia y taquimiocardiopatía.
Causas precipitantes	
Cardiacas	Arritmias, isquemia miocárdica, fármacos ionotropos negativos: antagonistas del calcio, bloqueadores beta, antiarrítmicos...
Extra-cardiacas	Infecciones, incumplimiento del tratamiento, embolia pulmonar, anemia, fármacos (Antiinflamatorios No Esteroideos), esfuerzos, tóxicos...

Tabla 1: Etiología de la IC. Tomada de la Revista Española de Cardiología 2004(24).

Los pacientes con IC sufren múltiples comorbilidades y en ocasiones la etiología se asocia a unas u otras formas determinantes. La importancia de éstas reside en la implicación que tienen sobre la patología, ya que pueden contribuir al desarrollo de la IC, a su progresión o empeorar su pronóstico por lo que su manejo es fundamental.

Entre las más frecuentes encontramos(9):

Mayores de 65 años	Menores de 65 años
HTA (84,2%)	HTA (80,7%)
Hiperlipidemia (71,9%)	Cardiopatía Isquémica (64%)
Anemia (50%)	Diabetes (59,2%)
Diabetes (43,5%)	Hiperlipidemia (56,9%)
Artritis (43,5%)	Anemia (49,7%)
Insuficiencia Renal (42,3%)	Insuficiencia Renal (45%)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (30%)	Depresión (36,2%)
	Artritis (35,3%)
	EPOC (33,4%)
	Asma (15,5%)

Tabla 2: Comorbilidades más frecuentes de la IC.

3.4 Criterios de Framingham para el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca.

Según estos criterios, la IC requiere la presencia simultánea de al menos dos mayores, o de un criterio mayor y dos menores.

Mayores:

1. Disnea paroxística nocturna
2. Ingurgitación yugular
3. Estertores
4. Cardiomegalia radiográfica (incremento del tamaño cardiaco en la radiografía de tórax)
5. Edema Agudo de pulmón
6. Galope en tercer ruido
7. Reflujo hepato-yugular
8. Pérdida de peso >4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento

Menores:

1. Edema bilateral de miembros inferiores
2. Tos nocturna
3. Disnea de esfuerzo
4. Hepatomegalia
5. Derrame pleural
6. Disminución de la capacidad vital a 1/3 de la máxima registrada
7. Taquicardia(>120lpm)

Los criterios menores son solo aceptables si no pueden ser atribuidos a otras condiciones médicas (hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, cirrosis, ascitis o síndrome nefrótico)(10).

3.5 Terminología relativa a gravedad de los síntomas de Insuficiencia Cardiaca:

1) Según síntomas relacionados con la capacidad funcional: New York Heart Association (NYHA):

Severidad basada en síntomas y actividad física.	
Clase I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.
Clase III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo ; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas.
Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.

Tabla 3. Clasificación de la IC según escala NYHA basada en la severidad de los síntomas y actividad física.

Es una clasificación clínica, sin correlación directa con los parámetros de la función del ventrículo izquierdo, y aunque existe una relación clara entre gravedad de los síntomas y supervivencia de los pacientes, no hay que dar por hecho que todos los pacientes con sintomatología leve tendrán buen pronóstico, ya que pacientes levemente sintomáticos pueden tener mayor riesgo de hospitalización y muerte(11,12).

2) Según la anomalía estructural: American College of Cardiology/American Heart Association(ACC/AHA):

Estadio de la IC basada en la estructura y el daño en el músculo cardiaco.	
Estadio A	Con alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Pero sin enfermedad estructural o síntomas de IC.
Estadio B	Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con IC, pero sin signos ni síntomas.
Estadio C	Insuficiencia cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposos a pesar de tratamiento médico máximo.
Estadio D	Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo.

Tabla 4. Estadios de la IC según escala ACC/AHA basa en la estructura y daño en músculo cardiaco.

Estos estados se caracterizan por ser progresivos e irreversibles. La progresión y el paso de etapa, implican una disminución en la supervivencia en cinco años y un incremento en las concentraciones plasmáticas de péptido Natriurético. Por otro lado, condiciona los objetivos terapéuticos y las medidas para alcanzarlos. En la etapa A, será primordial la modificación de los factores de riesgo. En la B, el objetivo se centra en el tratamiento de la enfermedad estructural cardiaca. Y en las etapas C y D, serán necesarias intervenciones específicas con el objetivo de reducir la morbi-mortalidad de los pacientes(12).

3.6 Pruebas complementarias:

- Exámenes de laboratorio: Péptidos Natriuréticos: Algunos de ellos pueden estar alterados por la propia insuficiencia cardiaca (como el aumento de creatinina por descenso del filtrado glomerular), y otros serán útiles para descartar una posible etiología de la insuficiencia (como la TSH). El marcador más útil para el diagnóstico de IC es el péptido Natriurético cerebral, siendo poco probable la insuficiencia cardiaca si presenta un BNP < 35 pg/mL o NT-proBNP<125 pg/mL(2).
- Electrocardiograma: Imprescindible ECG de 12 derivaciones en todos los pacientes. No hay un trazado específico de insuficiencia cardiaca, aunque suele ser anormal bien sea por la cardiopatía de base (como un infarto previo) o por los mecanismos de remodelación cardiaca (como la hipertrofia ventricular). También permite la toma de decisiones terapéuticas (como resincronización según la duración del complejo QRS)(13,14).
- Ecocardiografía-Doppler: técnica básica para confirmar la IC. Nos permitirá filiar el tipo de IC según la fracción de eyección ventricular y/o evaluar el grado de afectación estructural cardiaca(15).

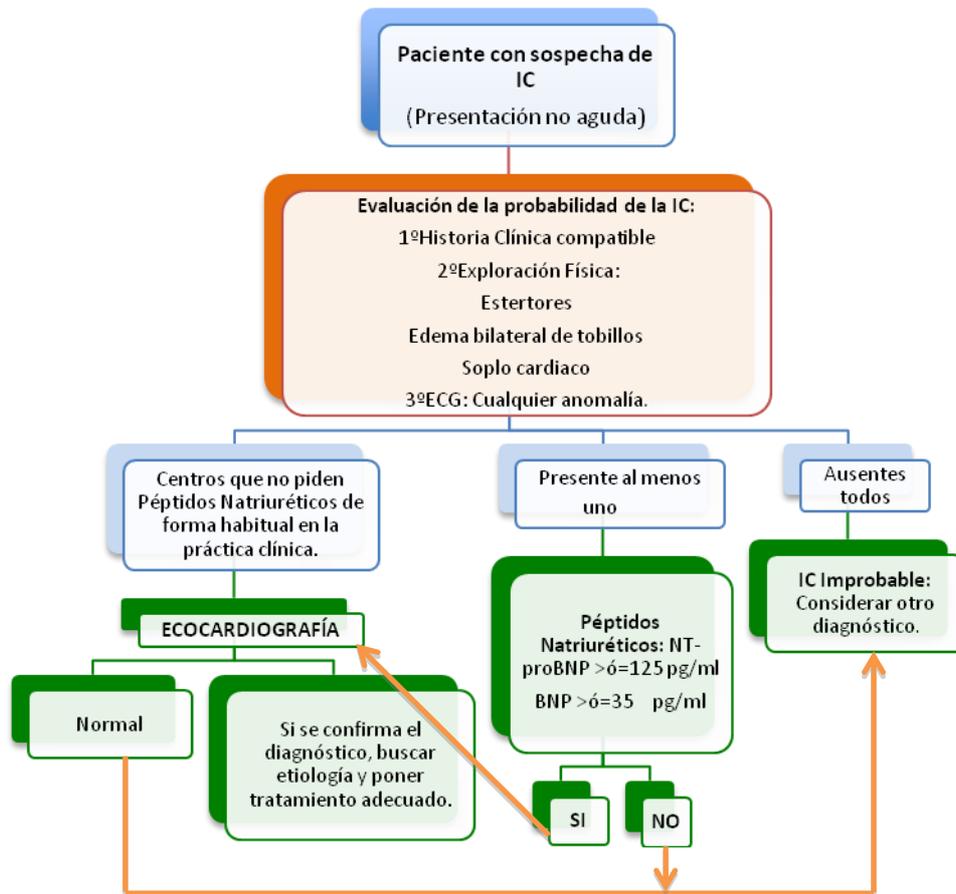


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de IC tomado de la Guía ESC 2016(2)

3.7 Pronóstico

La estimación del pronóstico es útil para la toma de decisiones tanto para los pacientes como para sus familias y médicos en el contexto de manejo terapéutico y una correcta planificación de los servicios sanitarios y sociales(2).

Se han desarrollado escalas multivariantes que pueden ayudar a predecir la muerte de los pacientes pero que no son muy útiles para la predicción de las hospitalizaciones. Los factores predictivos más consistentes son la edad, la función renal, la presión arterial, el nivel de sodio en la sangre, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el sexo, el nivel de péptido natriurético cerebral, la clase funcional de la New York Heart Association, la diabetes, el peso o el índice de masa corporal y la capacidad de ejercicio(16).

3.8 Tratamiento de la IC

Los principales objetivos del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) son(2):

- Reducir la mortalidad.
- Evitar las recaídas y los reingresos.
- Prevenir la progresión de la enfermedad.
- Supresión o minimizar los síntomas.
- Mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.

Fundamentalmente mejorar la supervivencia y prevenir las descompensaciones deben ser los objetivos primordiales. Para ello hemos de asegurar que se apliquen todas las estrategias

terapéuticas, farmacológicas o no, que han demostrado un beneficio pronóstico en este tipo de pacientes.

La estrategia terapéutica contempla diferentes métodos y tiene distintos beneficios según los valores de la Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI), que actualmente se clasifica en tres grupos:

- FEVI deprimida <40% (FEVI_d).
- FEVI intermedia 40-49% (FEVI_m).
- FEVI conservada >50% (FEVI_c).

1. Tratamiento no farmacológico: Los dos aspectos esenciales son el autocuidado del paciente y la adherencia al tratamiento. En ambos casos la herramienta básica para conseguirlos la proporciona la educación sanitaria. Se recomiendan medidas dietéticas, control diario de peso, realizar ejercicio físico sin sobreesfuerzos, controlar vacunas, no abandonar la actividad socio-laboral, evitar o usar con precaución fármacos como: Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), Antiarrítmicos de clase I, Calcio Antagonistas, Antidepresivos tricíclicos, Corticoides y Litio(17).
2. Tratamiento farmacológico en FEVI deprimida(2,17): Básicamente para el tratamiento y control de estos pacientes vamos a utilizar estos grupos farmacológicos:
 - **Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA)**: Mejoran la supervivencia, los síntomas, la capacidad funcional y reducen las hospitalizaciones.
 - **Beta-Bloqueantes (BB)**: Se consideran de primera línea en el tratamiento de la IC, el beneficio obtenido es incluso mayor que con IECAs y la asociación con éstos confiere una reducción de la mortalidad con respecto al uso en monoterapia. Reduce ingresos, mejoran la clase funcional, función ventricular y aumentan la supervivencia.
 - **Diuréticos**: Son fármacos esenciales para el tratamiento de los síntomas en presencia de sobrecarga de líquidos (edemas o congestión pulmonar). Deben de usarse combinadamente con los dos grupos farmacológicos anteriores si son tolerados, evitando darlos como terapia única, ya que tienen un efecto no beneficioso sobre la progresión de la enfermedad cardíaca.
 - **Antialdosterónicos**: Se recomienda su uso en la IC sintomática clase II-IV de la escala NYHA con disfunción sistólica, combinados con los anteriores. Reduce la mortalidad y los reingresos.
 - **Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)**: Tanto en pacientes con FEVI_d y FEVI_m que persistan sintomáticos a pesar del correcto tratamiento con IECAs y BB, siempre que no estén tomando Antialdosterónicos. También se usan como alternativa a los IECAs cuando no se toleran.
 - **Digoxina**: La digoxina está indicada en pacientes que presenten IC y Fibrilación auricular. Tiene un leve efecto de mejoría del estado sintomático, mejora función ventricular y reduce reingresos. No afecta a la supervivencia.
 - **Hidralazina y Dinitrato de Isosorbide**: Prescritos también en pacientes con FEVI_m si están sintomáticos. Se indican ante intolerancia a IECAs y ARA-II.
 - **Otros fármacos**:
 - **Antagonistas del Calcio**: solo el amlodipino ha demostrado ser un fármaco seguro y posiblemente beneficioso. Se valora su uso para control de una

angina o los que con dosis máximas toleradas de IECAs y BB no han conseguido control de la Tensión Arterial (TA).

- Amiodarona: Antiarrítmico de elección junto con los BB para la IC con FEVId.
- Ivabradina: pacientes sintomáticos con FEVId, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca mayor a 70lpm. Ya que reduce el objetivo combinado de muerte y hospitalización.
- Anticoagulantes orales.

3. Tratamiento farmacológico en FEVI conservada:

Ningún fármaco ha demostrado de forma evidente disminuir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con IC y FEVIc. Lo primero que hay que tener en cuenta en este grupo de pacientes es identificar la causa y tratarla. Conseguir objetivos de control de la presión arterial (PA) que debe ser menor o igual a 130/80 mmHg, y en caso de pacientes con Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo se recomiendan IECA o ARA-II de primera línea. Los diuréticos son útiles para control de síntomas; y los BB, Antagonistas del Calcio, Ivabradina son utilizados en pacientes con ritmo sinusal para favorecer el periodo del llenado del VI, ya que lo que predomina en este grupo de pacientes es la dificultad del mismo. Los BB o Calcio Antagonistas también serán útiles para el control de arritmias como FA. En general se recomienda evitar uso de Digoxina (excepto en FA), medicaciones taquicardizantes (Nifedipino en presentación de liberación no sostenida), alfa-bloqueantes y vasodilatadores arteriales puros(18,19).

4. Posibles tratamientos quirúrgicos y con dispositivos médicos(20):

- **Revascularización coronaria:** Indicada en pacientes con enfermedad multivaso y disfunción ventricular izquierda y en pacientes con IC en contexto de un Síndrome Coronario Agudo (SCA).
- **Cirugía Valvular.**
- **Implante de marcapasos.**
- **Desfibrilador Automático Implantable DAI:**
 - Pacientes sobrevivientes a parada cardiorrespiratoria (Fibrilación Ventricular-Taquicardia Ventricular Sostenida) con FEVI < 40% en tratamiento óptimo y con expectativa de vida superior a 1 año.
 - Pacientes en clase funcional II-III, con infarto previo de más de 40 días, en tratamiento óptimo, con FEVI < 35% y con expectativa de vida superior a 1 año.
 - Valoración en pacientes con miocardiopatía no isquémica en clase funcional II-III, en tratamiento óptimo, con FEVI < 35% y con expectativa de vida superior a 1 año.
- **Terapia de resincronización cardiaca (TRC):** Indicada en:
 - Pacientes con tratamiento médico óptimo, clase II-IV NYHA, con FEVI<35% y QRS >120ms.
 - Pacientes con tratamiento médico óptimo, clase II NYHA con FEVI <35% y QRS>150ms.
 - Preferiblemente TRC-DAI en aquellos pacientes con expectativa vital superior a 1 año.
- **Trasplante cardiaco:** Indicado en pacientes con IC terminal sin otras alternativas terapéuticas.

5. Tratamiento de comorbilidades y entidades específicas: Tromboembolismo, arritmias, HTA, diabetes, insuficiencia renal, EPOC, anemia...(17)
6. Recomendaciones en la fase terminal de la enfermedad: En esta fase los objetivos de tratamiento cambian y las intervenciones médicas se centran en mejorar la calidad de vida del paciente, control de síntomas, detección y tratamiento precoz de episodios de deterioro y estrategia holística, que considere el bienestar físico, psicológico, social y espiritual del paciente(17).

3.9 Descripción de IC según Fracción de eyección del ventrículo izquierdo(FEVI)

Normalmente la IC se clasificaba como IC sistólica (fallo contráctil) e IC diastólica (fallo en el llenado). Pero esta distinción no era muy objetiva ya que la mayoría de los pacientes con IC presentan disfunción sistólica y diastólica, tanto en reposo como durante el ejercicio, por lo que no deben considerarse como entidades separadas. La descripción de esta patología según la FEVI parece ser la más útil para clasificar la IC(3).

La fracción de eyección (FE) es igual al volumen sistólico (entendido como volumen diastólico final menos volumen sistólico final), dividido entre el volumen diastólico final. Cuanto más intensa es la disfunción sistólica, más se aleja de la normalidad la FE y, por lo general, mayores son los volúmenes diastólicos y sistólicos finales. La FEVI ha sido la terminología más empleada para describir la IC. Clásicamente se diferenciaban en dos grupos:

- Pacientes con IC y FEVI normal (considerada como $\geq 50\%$) o FEVI conservada (FEVIc).
- Pacientes con IC y FEVI deprimida (FEVI_d) $< 40\%$.

Actualmente los pacientes incluidos entre los valores de FEVI 40%-49% han sido incorporados a un nuevo grupo denominado pacientes con IC y FEVI intermedia, como hemos descrito antes. Siendo los criterios de inclusión para cada grupo los siguientes:

	IC-FEVI _d	IC-FEVI _m	IC-FEVI _i
Criterios	1 Síntomas±signos ^a	Síntomas±signos ^a	Síntomas±signos ^a
	2 FEVI<40%	FEVI 40-49%	FEVI>50%
	3 --	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos elevados^b • Al menos un criterio adicional: 	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos elevados^b • Al menos un criterio adicional:
	^a Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEVI _c) y en pacientes tratados con diuréticos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi) 2. Disfunción diastólica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi) 2. Disfunción diastólica
	^b BNP> 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml.		

Tabla 5. Criterios de inclusión para cada grupo de FEVI. Obtenida de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016(2). BNP: péptido natriurético de tipo B; DAi: dilatación auricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEVI_c: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEVI_r: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IC-FEVI_m: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango intermedio; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral.

Los síntomas no siempre se correlacionan con el grado de severidad de la disfunción ventricular (con la FEVI); puede que el paciente con FEVI severamente reducida(20%) esté asintomático y otro con una FEVI intermedia (40%) presente síntomas marcados de IC(21). Tradicionalmente los pacientes con FEVI deprimida suelen ser de menor edad, predominando el sexo masculino, y teniendo como causa primaria de su IC la cardiopatía isquémica; por el contrario, los pacientes con FEVI conservada en diferentes estudios muestran predominio del sexo femenino, edades más avanzadas y elevada prevalencia de HTA, diabetes mellitus (DM) y fibrilación auricular como comorbilidades(21).

La importancia de la FEVI, además de encontrarse en la caracterización de distintos grupos de pacientes, radica en la forma de manejo terapéutico para cada uno de ellos. El tratamiento de la IC con FEVI conservada, se basa principalmente en el control de su comorbilidad principal que es la hipertensión arterial y de sus síntomas más presentes como es el edema. Con respecto al tratamiento de los pacientes con FEVI deprimida, los resultados de los estudios clínicos han demostrado que los beta bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores del receptor de angiotensina y la resincronización cardiaca son efectivas en este grupo como se describió en el apartado anterior, pero no hay evidencia de que disminuyan la morbilidad ni la mortalidad en pacientes con IC y FEVI conservada. Los estudios sugieren que estas diferencias se deben a las distintas fisiopatologías en la IC con FEVI conservada vs IC con FEVI deprimida. Hay que tener en cuenta que los tratamientos que mejoran la mortalidad en pacientes con IC con FEVI deprimida revierten la dilatación del VI, anomalía estructural casi inexistente en los pacientes con FEVI conservada, por lo que explicaría también, por qué estos fármacos no son tan efectivos para este grupo como lo son para los pacientes con IC y FEVI deprimida(19).

La diferenciación del nuevo grupo de FEVI intermedia (FEVIm) ha demostrado ser importante por la relación que tiene con distintas etiologías, características demográficas, comorbilidades y respuestas a tratamientos. Ya existen diferentes estudios sobre este grupo de pacientes donde los resultados han mostrado que los pacientes con IC y FEVIm tienen características demográficas, de comorbilidades y respuestas a tratamientos más similares a las de los pacientes con FEVI conservada (FEVIc) que a los de FEVI deprimida (FEVId). Compartiendo también con éstos el riesgo de reingreso por todas las causas. Sin embargo las tasas de reingreso cardiovascular estaban más cerca de los del grupo de FEVId(22). Como características más similares al grupo de FEVId destaca la alta prevalencia de la cardiopatía isquémica, etiología presente en más de dos tercios de los pacientes con FEVIm, y el predominio del sexo masculino(21). Otras dos similitudes encontradas son: la duración de la estancia y la asociación de la isquemia y fatiga con la mortalidad(23). En cuanto al seguimiento de este grupo de pacientes durante un año, no se han observado diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes con respecto a mortalidad total, causas de muerte y necesidad de rehospitalización(21).

Finalmente mencionar que estas características descritas siguen dejando a este grupo en una zona intermedia y por esto se continúa estudiando al mismo. La existencia de datos sobre los pacientes con IC y FEVIm es aún insuficiente para demostrar si es importante esta nueva clasificación. Esto explica el por qué es interesante la realización de nuestro estudio.

4) HIPÓTESIS

Los pacientes con FEVI_m presentan características etiológicas, epidemiológicas, antropométricas, ecocardiográficas, comorbilidades y en el tratamiento que los diferencian de aquellos con FEVI_d y FEVI_c.

5) OBJETIVOS

1. Determinar características demográficas y antropométricas del total de muestra y por grupos según Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI).
2. Precisar cuál es la etiología de la Insuficiencia Cardíaca (IC) más frecuente del total de la muestra y por grupos según FEVI.
3. Establecer la comorbilidad asociada más frecuente global y por grupos según FEVI.
4. Describir características clínico-analíticas basales al ingreso incluyendo tratamientos recibidos al alta de los pacientes estudiados con FEVI intermedia y comparar con el resto de la muestra para ver si existen diferencias estadísticamente significativas.

6) MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Este trabajo es un estudio epidemiológico, retrospectivo, observacional, no intervencionista donde los datos han sido obtenidos a partir de la información disponible en la Intranet del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) e Historia Clínica Electrónica del SALUD de Zaragoza.

6.2 Muestra

La muestra está compuesta por pacientes con diagnóstico principal de Insuficiencia Cardíaca (IC) a partir de un ingreso índice en el Servicio de Medicina Interna (SMI) desde enero de 2011 hasta noviembre de 2016 y seguidos en consulta durante un año en el HCULB.

Los pacientes han sido clasificados en tres grupos según su Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI). Y como criterios de inclusión establecimos:

- Criterios de clasificación de la IC según FEVI(2):
 - FEVI_d:
 - Presencia de síntomas y/o signos*.
 - FEVI <40%
 - FEVI_m y FEVI_p:
 - Presencia de síntomas y/o signos*.
 - FEVI 40-49% para FEVI_m y FEVI >50% para FEVI_p.
 - Péptidos Natriuréticos elevados(BNP>35 pg/ml ó NTProBNP>125 pg/ml)
 - Al menos uno:
 - Enfermedad estructural relevante (HVI o HAI).
 - Disfunción Diastólica

* Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEVI_c) y en pacientes tratados con diuréticos.

- Diagnóstico de IC: Se ha diagnosticado de IC a los pacientes que cumplían los criterios Framingham y con al menos en una determinación un valor de NT-proBNP >300pg/ml (Modular Analytics E601).
- Realización de ecocardiograma transtorácico para la medición de la FEVI durante el ingreso, o en los tres meses siguientes al alta por parte del Servicio de Cardiología. Mediante un ecocardiograma de la marca Siemens, modelo Acuson SC 2000 con una sonda modelo 4V1c, multifrecuencia de 1,25 a 4,5 Mhz. Las estructuras cardiacas, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo se cuantificaron según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Imagen Cardíaca. La FEVI se calculó en imagen 2D.
- Posibilidad de los pacientes de continuar en nuestro estudio, por poder asistir a las consultas SMI para seguimiento durante un año.

Y se han excluido del estudio:

- Todos aquellos que no contenían los datos necesarios para la realización del mismo y que eran imposibles de completar a través de la información disponible en el sistema informático.

6.3 Variables estudiadas

A. Demográficas, epidemiológicas y antropométricas (cualitativas y cuantitativas): Sexo, edad e IMC (Índice de Masa Corporal).

B. Clínicas y Analíticas:

Cualitativas:

1. Causa 1ª de Insuficiencia Cardíaca:
 - a. Cardiopatía isquémica
 - b. Hipertensión arterial (HTA)
 - c. Valvulopatías:
 - i. Aórtica
 - ii. Mitral
 - d. Enfermedad Pulmonar Obstructiva (EPOC)
 - e. Enfermedad Pulmonar no EPOC
 - f. Otras
2. Hábito tabáquico: fumador / no fumador
3. Escala NYHA (New York Heart Association)
4. Escala ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)
5. Comorbilidad asociada:
 - a. Isquemia cardíaca
 - b. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
 - c. Hipertensión Arterial (HTA)
 - d. Fibrilación Auricular (FA)
 - e. Diabetes Mellitus (DM)
 - f. Insuficiencia Renal (IR)
 - g. Anemia

6. Pruebas complementarias:
 - a. Ecocardiograma: FEVI, dilatación de cavidades y valvulopatías.
 - b. Electrocardiograma (ECG)
 - c. Radiografía de tórax (Rx tórax)
7. Tratamientos al alta: diuréticos de ASA, diuréticos tiacídicos, antialdosterónicos, digoxina, anticoagulantes, antiagregantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII), beta bloqueantes, antidiabéticos, EPO/Hierro, broncodilatadores, estatinas y calcio antagonistas.

Cuantitativas:

Datos analíticos:

- a. Péptido Natriurético (proBNP)
- b. Iones (Na⁺, K⁺)
- c. Creatinina
- d. Urea
- e. Hormonas tiroideas: TSH
- f. Glucemia
- g. Perfil lipídico: triglicéridos (TG), HDL, LDL y colesterol total (CLT)
- h. Transaminasas (AST, ALT y GGT)
- i. Metabolismo del hierro (Fe sérico, saturación de transferrina y ferritina)

6.4 Análisis estadístico

Los datos fueron vertidos en un base de datos anonimizada en el programa Microsoft Excel 2011 v14.0.0. A partir de la cual mediante el programa SPSS versión 21.00 se codificó y se realizó el análisis estadístico.

Lo primero que se realizó fue un análisis descriptivo de todas las variables mediante tablas de frecuencias, medias y medianas. Y para el análisis comparativo, se estudió la normalidad para las diferentes variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Según los resultados obtenidos, se decidió usar para la comparación de variables cuantitativas, sin distribución normal, con cualitativas, los test no paramétricos: prueba de U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal Wallis; y para las que seguían distribución normal: test de ANOVA. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de Chi-Cuadrado y para tamaño de la muestra $n < 30$ el test exacto de Fisher. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$ para todos los anteriores. Codificación en la base de datos mostrada en ANEXO 6.

6.5 Consideraciones éticas

Siguiendo la normativa del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa se cumplimentó el “Acuerdo confidencialidad y de finalidad de uso en estudios de investigación” con motivo de la realización de este Proyecto de Investigación del Sector III de Zaragoza el 27 de Enero de 2017(ANEXO7).

Por lo tanto todos los datos obtenidos a lo largo del estudio han respetado el manejo anónimo y la confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Ley 41/2002 sobre el acceso a la Historia Clínica publicado en el Boletín Oficial del Estado (BOE).

7) RESULTADOS

7.1 Descripción de la muestra general

Nuestra muestra estaba compuesta por 267 pacientes. La edad promedio fue de 79,45 ± 8,14 años. Siendo la proporción por intervalos de edad la siguiente:

- <75 años: 44,6%
- >75 años: 55,4%

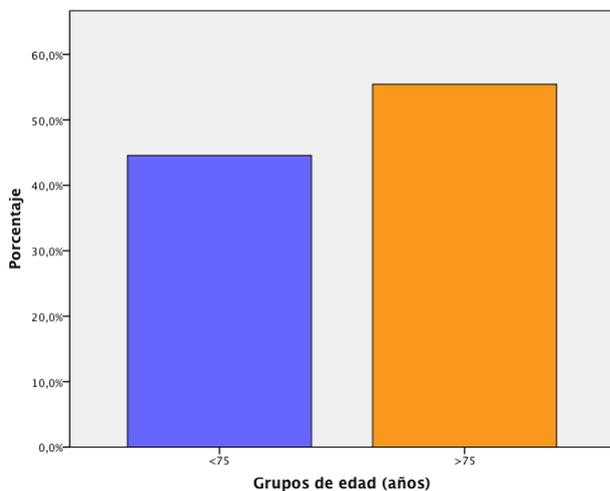


Figura 2. Gráfico de barras que muestra la proporción de edad por intervalos. Menos de 75 años y más de 75 años.

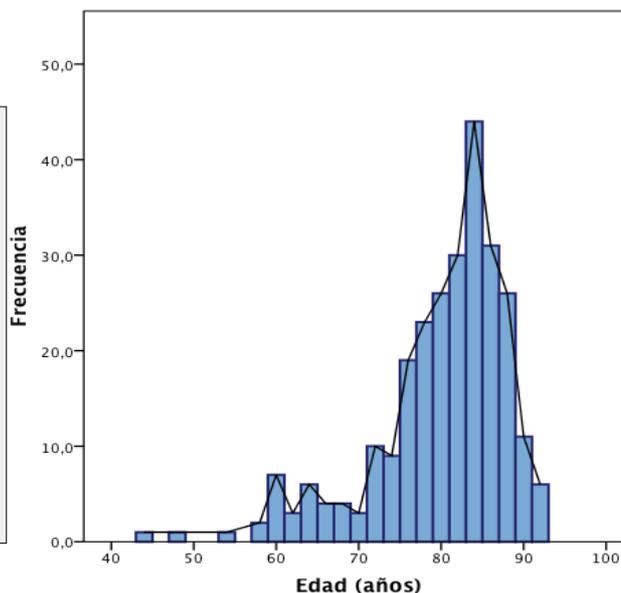


Figura 3. Gráfico de barras que muestra la edad según frecuencia encontrada para cada valor de edad del eje X.

En cuanto a la distribución por sexos el 56,6% del total de la muestra eran varones y un 43,4% mujeres, con un IMC por encima de 30 en casi la mitad de los pacientes estudiados. El hábito tabáquico no llegaba al 12% para el total de la muestra (ANEXO 1).

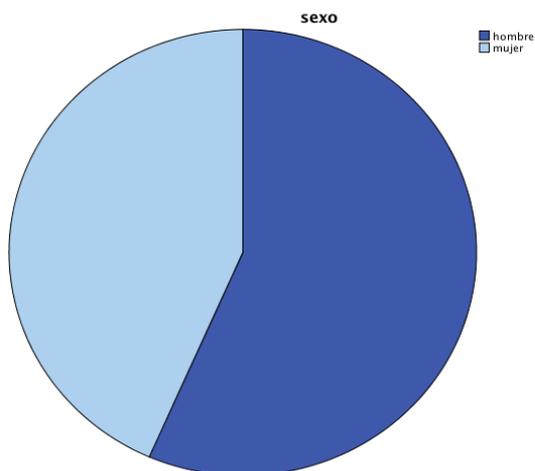


Figura 4. Diagrama de sectores proporción hombres-mujeres del total de la muestra.

La etiología principal de la IC fue la HTA (42,3%), estando en un estadio C de AHA y II de NYHA (91,4% y 63% respectivamente). En cuanto a la comorbilidad asociada más frecuente encontrada fue la fibrilación auricular, presente en un 64,4% del total de la muestra (ANEXO 1).

La muestra fue clasificada en tres grupos según Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), existiendo un cuarto grupo sin tener la FEVI descrita. La distribución por grupos fue la siguiente:

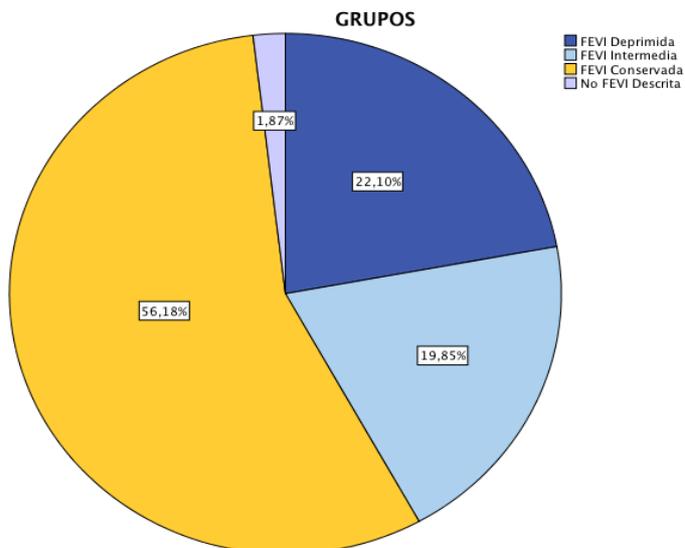


Figura 5. Diagrama de sectores que muestra la proporción de pacientes que hay en cada grupo.

		Frecuencia
GRUPOS	FEVI Deprimida	59
	FEVI Intermedia	53
	FEVI Conservada	150
	No FEVI Descrita	5
Total		267

Tabla 6. Tabla descriptiva de la distribución por grupos del total de la muestra.

7.2 Análisis descriptivo y comparativo de las variables estudiadas por grupos:

7.2.1 Características epidemiológicas, demográficas, antropométricas y hábito tabáquico:

En el grupo con FEVI_m predominaban los hombres con respecto a las mujeres y la edad media era la misma que la del grupo con FEVI conservada. Sin embargo, predominaba el número de pacientes por debajo los 75 años, al contrario que en el grupo de FEVI conservada. Con respecto a su antropometría y hábito tabáquico la mayoría eran obesos y no fumadores.

		FEVI Deprimida (n=59)	FEVI Intermedia (n=53)	FEVI Conservada (n=150)	No FEVI Descrita (n=5)	Grupos FEVI (p)	FEVI _m VS FEVI _d (p)	FEVI _m VS FEVI _c (p)
Sexo (%)	Mujer	32,2	35,8	50,7	40%	>0,05	>0,05	>0,05
	Varón	67,8	64,2	49,3	60%			
Edad (años)	Media	78	80	80	86	>0,05	>0,05	>0,05
	IC (95%)	(73,80-80,54)	(75,96-82,04)	(79,12-82,16)	(78,55-93,45)			
Intervalos (%)	<75 Años	52,5	52,8	40	0	<0,05	>0,05	>0,05
	>75 Años	47,5	47,2	60	100			
IMC (%)	Bajo peso (<18,5)	1,7	1,9	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
	Normopeso (18,5-24,9)	28,8	17	15,3	40			
	Sobrepeso (25-29,9)	35,6	39,6	35,3	60			
	Obesidad (30 ó >30)	33,9	41,5	49,3	0			
Tabaco (%)	No fumador	84,7	88,7	89,3	100	>0,05	>0,05	>0,05

Tabla 7. Tabla descriptiva de las características epidemiológicas, demográficas y antropométricas por grupos y análisis comparativo entre todos los grupos y con el grupo de FEVI intermedia de las diferentes variables, grado de significación establecido en $p < 0,05$.

7.2.2 Características clínicas y analíticas basales:

A. Terminología relativa a la gravedad de los síntomas según escala ACC/AHA y escala NYHA

Sobre el estadio AHA fue mayoritario un estadio C para todos los grupos. Y según la escala NYHA todos los grupos coincidían con porcentajes parecidos comprendidos en un rango entre el 50-70% del total de cada grupo para el estadio II.

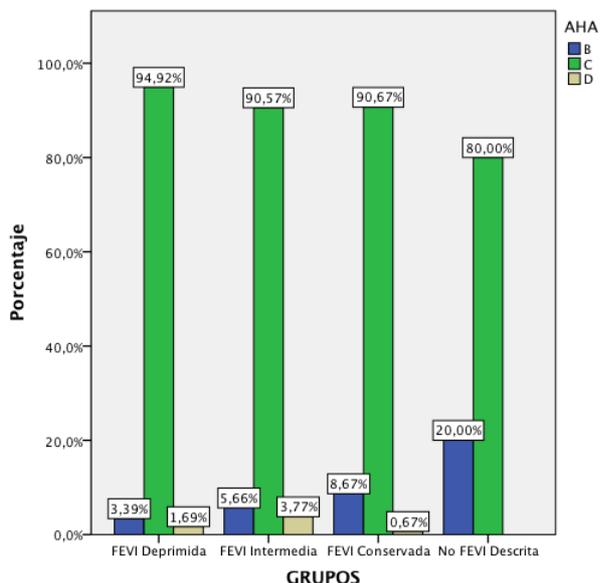


Figura 6. Gráfico de barras que muestra la porcentaje de pacientes encontrados dentro de cada grupo para los distintos estadios de funcionalidad AHA basales.

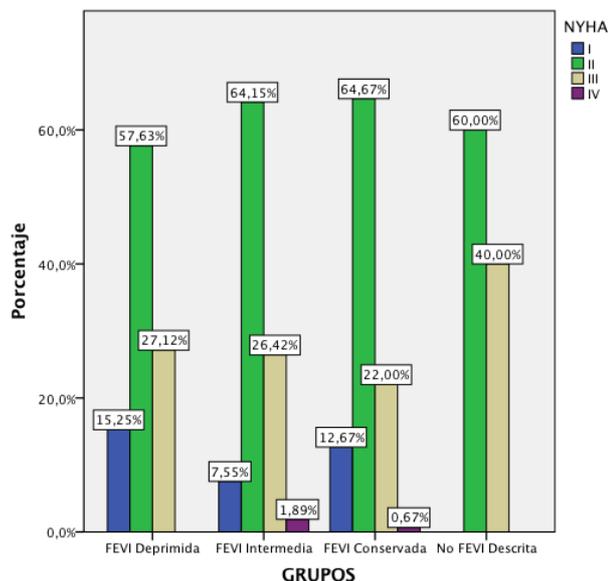


Figura 7. Gráfico de barras que muestra la porcentaje de pacientes encontrados dentro de cada grupo para los distintos estadios de la escala NYHA basal.

		Grupos FEVI (p)	FEVIm VS FEVID (p)	FEVIm VS FEVIc (p)
AHA	B			
	C	>0,05	>0,05	>0,05
	D			
NYHA	I			
	II	>0,05	>0,05	>0,05
	III			
	IV			

Tabla 8. Muestra la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de pacientes encontrados para cada estadio en los distintos grupos. Grado de significación establecido en $p < 0,05$.

B. Causa primaria de la Insuficiencia Cardiaca (IC):

Para los grupos de FEVI Intermedia y de FEVI deprimida se obtuvo como causa primaria de la IC la cardiopatía isquémica, difiriendo en la misma con el grupo de FEVI conservada donde la mayoría de los pacientes presentaron la HTA como etiología primaria.

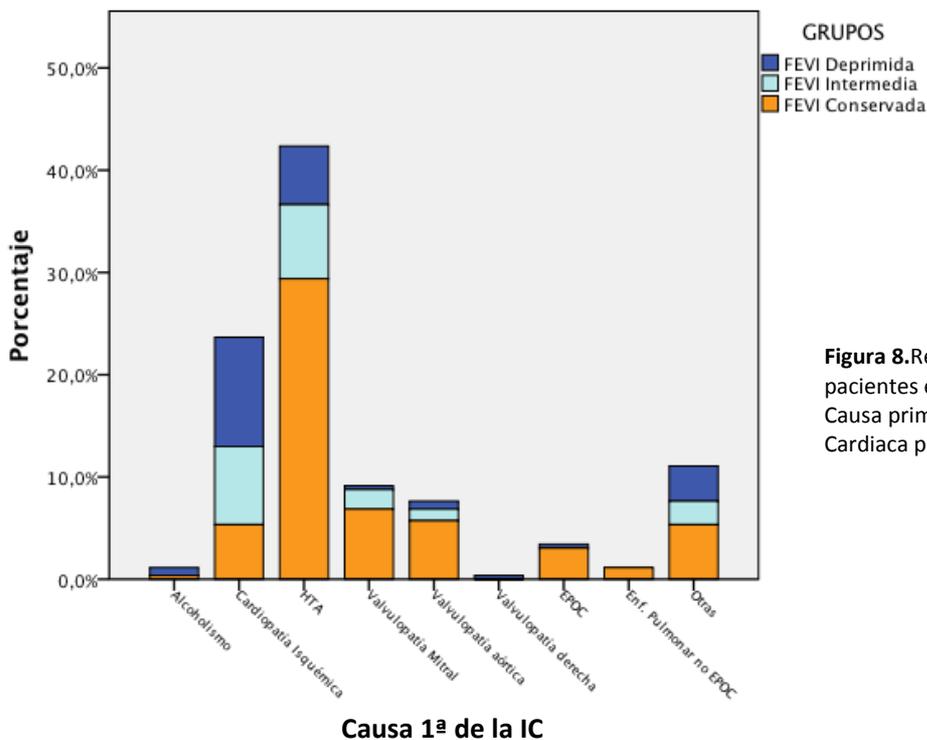


Figura 8. Representa la proporción de pacientes encontrados para cada Causa primaria de la Insuficiencia Cardiaca por grupos.

Causa 1ª IC		FEVI	FEVI	FEVI	Grupos FEVI (p)	FEVIm VS FEVI d (p)	FEVIm VS FEVI c (p)
		Deprimida (n=59)	Intermedia (n=53)	Conservada (n=150)			
Causa 1ª IC	HTA	25,4%	35,8%	51,3%	<0,05	>0,05	<0,05
	C.Isquémica	47,5%	37,7%	9,3%	<0,05	>0,05	<0,05

Tabla 9. Muestra la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de pacientes encontrados para las causas primarias de IC: Hipertensión Arterial (HTA) y Cardiopatía isquémica (C.Isquémica). Grado de significación establecido en p<0,05.

C. Comorbilidad asociada: (ANEXO 2)

La comorbilidad asociada más frecuente para el grupo de FEVI intermedia fue la fibrilación auricular seguida de la insuficiencia renal y diabetes.

	FEVI Deprimida (n=59)	FEVI Intermedia (n=53)	FEVI Conservada (n=150)	TOTAL (N=267)	Grupos FEVI (p)	FEVIm VS FEVI d (p)	FEVIm VS FEVI c (p)
Insuficiencia Renal (%)	30,5	43,4	37,3	37,1	>0,05	>0,05	>0,05
Diabetes Mellitus (%)	44,1	43,4	29,3	34,8	>0,05	>0,05	>0,05
Anemia (%)	22	35,8	31,3	30,7	>0,05	>0,05	>0,05
Fibrilación Auricular (%)	59,3	56,6	69,3	64,4	>0,05	>0,05	>0,05
EPOC (%)	25,4	35,8	27,3	29,2	>0,05	>0,05	>0,05
HTA (%)	25,4	35,8	51,3	42,4	<0,05	>0,05	>0,05
Obesidad (%)	33,9	41,5	49,3	43,4	>0,05	>0,05	>0,05
Dislipemia (%)	14,6	7,3	10	10,4	>0,05	>0,05	>0,05

Tabla 10. Tabla descriptiva de la Comorbilidad asociada encontrada en los distintos grupos y análisis comparativo entre todos los grupos y con el grupo de FEVI intermedia de las diferentes comorbilidades. Grado de significación establecido para p<0,05.

D. Parámetros analíticos:

Con respecto a los parámetros analíticos se obtuvieron los siguientes resultados basales en los distintos grupos mostrados en la tabla del ANEXO 3.

- **NT-ProBNP al ingreso:**

La media del NT-ProBNP al ingreso en el grupo de FEVI intermedia fue 5859,61; en el grupo de FEVI deprimida 7029,93; y para los pacientes con FEVI conservada 4003,17. Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos y entre el grupo de FEVI intermedia y conservada.

- **Hemograma (hematocrito, hemoglobina y volumen corpuscular medio)**

En el hemograma se encontraron diferencias significativas para:

- Los valores del hematocrito entre el grupo de FEVI intermedia y FEVI deprimida.
- Los valores de hemoglobina entre el grupo de FEVI deprimida y FEVI intermedia.

Analizando los valores de hemoglobina se descubrió que un 45,3% de los pacientes con FEVI intermedia presentaban anemia a su ingreso, un 44% en el grupo de FEVI conservada y en el grupo de FEVI deprimida un 23,7%. Encontrándose diferencias significativas entre los tres grupos y entre el grupo de FEVI intermedia y deprimida. No siendo así entre el grupo de FEVI intermedia y conservada.

- **Perfil glucémico**

Se compararon los niveles de glucosa en sangre entre los pacientes con diabetes y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

- **Perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL)**

No se encontraron diferencias significativas para ninguno de los parámetros analíticos.

- **Urea, ácido úrico, creatinina, sodio y potasio**

La comparación de las diferencias entre los valores a nivel basal de estos parámetros tampoco resultó ser estadísticamente significativo.

Se analizó a partir de los valores de creatinina la presencia de Insuficiencia Renal (IR) al ingreso en cada grupo y se comparó si la presencia o no de ésta resultaba estadísticamente significativa, los resultados fueron los siguientes para los distintos grupos:

- FEVI deprimida: el 1,1% presentaron IR.
- FEVI intermedia: el 3,4% presentaron IR.
- FEVI conservada: el 5,6% presentaron IR.

No siendo estadísticamente significativas estas diferencias.

- **Proteínas totales, albúmina, TSH, metabolismo del hierro (Fe sérico, ferritina y saturación de transferrina) y enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT):**

El análisis comparativo de todos estos parámetros no resultó estadísticamente significativo.

E. Pruebas complementarias: (ANEXO 4)

En el ecocardiograma se reflejó la presencia predominante de valvulopatía aórtica (I/IV) para el grupo de FEVI intermedia, seguida de valvulopatía mitral y tricuspídea de grado I/IV en más de un 35% de los pacientes. Con respecto a la alteración de la contractilidad predominaba una alteración segmentaria en el grupo de FEVI intermedia, difiriendo con el grupo FEVI deprimida, donde predominaba la alteración global de la contractilidad. En el grupo de FEVIc el 85,81% no presentaron alteración de la contractilidad.

La dilatación de cavidades estudiadas por ecocardiografía reflejó un predominio de dilatación de cavidades izquierdas para los grupos de FEVI intermedia y deprimida, y de cavidades derechas para el grupo de FEVI conservada. En el electrocardiograma (ECG) destacó la presencia de fibrilación auricular (47,2%) en el grupo de FEVI intermedia y bloqueo de rama izquierda en un 13,2% de los pacientes.

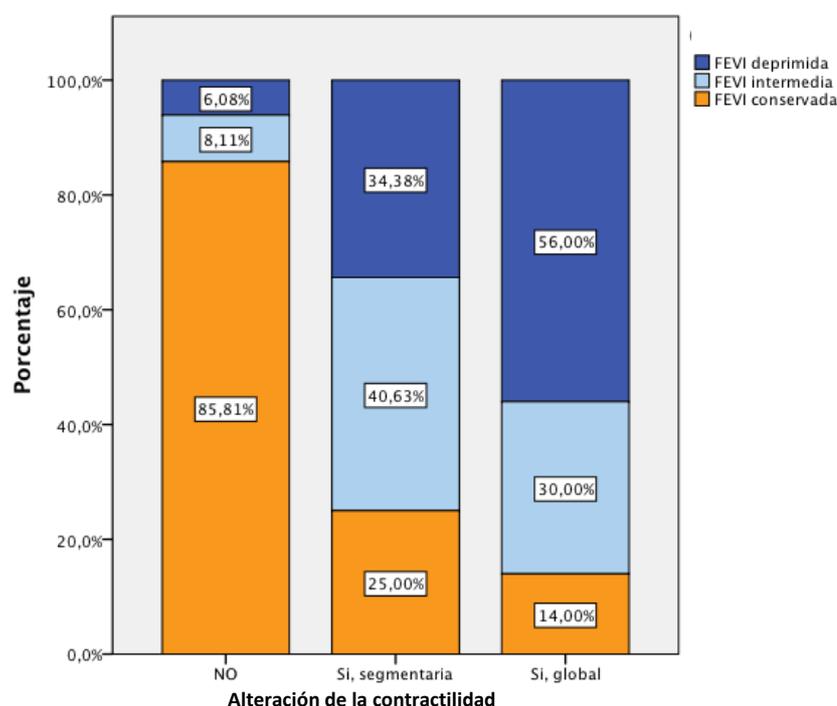


Figura 9. Gráfico de barras que muestra la proporción dentro de cada grupo de la Alteración de la Contractilidad encontrada o no por ecocardiograma.

Finalmente mencionar que el patrón más encontrado en la radiografía de tórax realizada al ingreso fue: cardiomegalia con redistribución vascular, estando presente casi en un 50% de los pacientes con FEVI intermedia. La existencia o no de diferencias estadísticamente significativas se muestran en la siguiente tabla:

		Grupos FEVI (p)	FEVIm VS FEVI _d (p)	FEVIm VS FEVI _c (p)
Ecocardiograma	Valvulopatías	>0,05	>0,05	>0,05
	Alt.Contractibilidad	<0,05	>0,05	<0,05
	Dilatación de cavidades	<0,05	<0,05	>0,05
Electrocardiograma	Fibrilación auricular	>0,05	>0,05	>0,05
Radiografía	Cardiomegalia + Redistribución vascular	>0,05	>0,05	<0,05
	Cardiomegalia + Derrame Pleural	>0,05	>0,05	>0,05
	Cardiomegalia + Edema pulmonar	>0,05	>0,05	>0,05

Tabla 11. Muestra la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos para las frecuencias encontradas en las distintas variables estudiadas en las Pruebas complementarias. Grado de significación

F. Tratamientos al alta: (ANEXO 5)

Dividiendo los tratamientos al alta en dos grupos:

- 1) Fármacos propios de la IC.
- 2) Fármacos asociados a la comorbilidad de la IC.

Podemos describir que dentro del primer grupo los Diuréticos de Asa fueron los más prescritos para todos los grupos, tomando un porcentaje del 86,6% en el grupo de FEVI intermedia. Siguiéndoles en frecuencia los IECAs, beta-bloqueantes y ARA II alcanzando porcentajes de un 45,3%, 41,5 y 39,6% respectivamente. Los antagonistas del calcio también fueron más prescritos para el grupo de FEVI intermedia, estando presentes en un 26,4% de los pacientes.

En cuanto a los tratamientos asociados a las comorbilidades de la IC, los anticoagulantes fueron los fármacos más prevalentes en el grupo de FEVI intermedia (58,5%) y los antagonistas del calcio se prescribieron en un 36,4% de los pacientes de este grupo, mientras que en el de FEVI deprimida y conservada se prescribieron en un 18,6% y en un 17,3% respectivamente. Los broncodilatadores presentaron también una alta prevalencia en este grupo (35,8%). Por otro lado, se vieron porcentajes parecidos de antidiabéticos en los pacientes con FEVI intermedia y deprimida, aproximadamente valores del 40%, mientras que en el grupo de FEVI conservada menos de un 30% tomaban antidiabéticos.

La comparación de frecuencias resultó ser estadísticamente significativas en la toma de antiagregantes entre los tres grupos y entre los grupos de FEVI intermedia y deprimida. No existiendo diferencias estadísticamente significativas en el resto de grupos farmacológicos.

8) DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos analizado las características epidemiológicas, demográficas, antropométricas, clínicas y analíticas de 267 pacientes con IC, distribuidos en tres grupos según su FEVI. Específicamente nos hemos centrado en el estudio de los pacientes con FEVIm para intentar demostrar si esta nueva categoría tiene un perfil clínico diferenciado de las clásicamente descritas (FEVlc y FEVld). La incorporación de este nuevo grupo a la clasificación de la IC es algo muy reciente, por lo que no existen gran cantidad de estudios respecto a este grupo. La comparación de nuestros resultados con la literatura ya existente es complicada, pero interesante para incentivar la continuidad en la investigación de este nuevo grupo, como hemos mencionado antes. Vamos a ir discutiendo los hallazgos encontrados en nuestro estudio, de forma ordenada, según se ha realizado la metodología del mismo.

En la literatura existente sobre pacientes hospitalizados con IC, se ha estimado una prevalencia para la FEVIm, aproximadamente del 10-20%(21,23,26,28-30). Nuestra población estudiada, comparte dicho resultado, ya que un 19,85% de los pacientes presentaron una FEVI intermedia. Aunque existen menos estudios realizados sobre este tipo de pacientes en un contexto ambulatorio, la prevalencia encontrada en una muestra de 3446 pacientes ambulatorios con IC crónica, recogidos en dos registros nacionales, resultó ser similar a los pacientes hospitalizados(25).

En cuanto a sus características demográficas, epidemiológicas y antropométricas, se ha caracterizado por ser mayoritariamente varones, característica que comparte con el grupo de FEVld. Y el resto de características incluidas en este apartado se asemejan más al grupo de FEVlc, es decir, son pacientes con edad media más avanzada, aunque muy similar entre grupos, y con un IMC $>$ ó igual a 30 compatible con obesidad. Estas características y semejanzas, ya están descritas en la literatura actual(21,23). Sin embargo en otros estudios realizados, se asemejan más a la población de FEVld(28,29,26,30). Este hallazgo puede tener su causa, en que en nuestra muestra, la edad media global y por grupos era mayor, ya que en Aragón la población es mayoritariamente envejecida. En cualquier caso, no existen diferencias significativas entre grupos. En cuanto al hábito tabáquico, la mayoría de los pacientes no eran fumadores, aunque esta variable, no estaba recogida en algunos pacientes, y en otros se desconocía si eran antiguos fumadores.

El perfil clínico y analítico de nuestros pacientes con FEVIm ha quedado en una zona intermedia, a veces más parecido a FEVld y otras a FEVlc. Estos datos están de acuerdo con estudios observacionales(29), controlados(28), basados en la población(30), y en registros de la Sociedad Europea de Cardiología (34). Sin embargo algunos datos podrían ser de utilidad para la diferenciación de este nuevo grupo.

Según la terminología para describir la gravedad de los síntomas de IC, hemos utilizado la escala NYHA. No tiene una relación directa con la FEVI, pero presenta gran utilidad en el control de los pacientes, relacionándose con la supervivencia(11,12). Nuestros pacientes presentaron en su mayoría ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo, con palpitaciones y disnea ante actividad física normal (Estadio II NYHA)(11). Esto se contradice con los resultados obtenidos e un análisis basado en el Ensayo de Terapia Intensificada versus estándar en Pacientes Ancianos con IC Congestiva (TIME-CHF), donde aproximadamente el 80% de su población presentaron clase NYHA $>$ ó igual III(26). Este resultado que tiene su explicación por los criterios de inclusión de su estudio, donde se estableció clase NYHA \geq II.

La etiología primaria más prevalente para nuestro grupo de FEVIm, fue la cardiopatía isquémica, causa principal desencadenante de la IC, al igual que en los pacientes con FEVId. Por otro lado, la HTA fue la etiología más frecuente en el grupo de FEVlc. Estas asociaciones han sido descritas en la mayoría de los estudios realizados acerca de este grupo(23-27). Demostrando otra similitud del grupo de FEVIm con el grupo de FEVId.

En cuanto a las comorbilidades encontradas, la fibrilación auricular fue la más prevalente para el global de la muestra, seguida de la obesidad. No obstante, la FA fue la más frecuente para cada uno de los grupos, seguida de la HTA en el caso del grupo con FEVlc; y de la diabetes para los grupos de FEVId y FEVIm. Estas comorbilidades se acercan a los resultados obtenidos por otros autores, aunque en algunas publicaciones la diabetes es la comorbilidad más prevalente en los pacientes con FEVIm(21-23,25-33). En nuestro estudio a pesar de que no fue la primera comorbilidad, un 43,2% de nuestro grupo de FEVIm fueron diabéticos. La presencia de la alta prevalencia de comorbilidades está en relación estrecha con la edad media de la muestra, ya que al ser edades avanzadas, la presencia de múltiples enfermedades es más probable.

Entre los parámetros analíticos analizados, los niveles de NT-proBNP mostraron valores inversamente proporcional al valor de la FEVI, resultado que fue estadísticamente significativo entre los distintos grupos. Así la medida de los niveles de NT-proBNP en el grupo de FEVI media, se encontraban a mitad de camino, entre el grupo de FEVId y FEVlc. Sin embargo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de FEVIm y FEVlc, y no entre el grupo de FEVId y FEVIm. Por lo que también apoyaba que este grupo se acercaba más al grupo de FEVId.

En el hemograma al ingreso, la presencia de anemia en el grupo de FEVIm y FEVlc, fue aproximadamente entre un 40-50%, en contraposición a los pacientes anémicos encontrados en el grupo de FEVId, donde tan solo representaban un 23,7% del total de su grupo. La menor prevalencia de anemia en el grupo de FEVId, es compartido por dos estudios. En el primero de ellos, de una población total de 99,825 pacientes hospitalizados, un 48,950 pertenecían al grupo de IC con FEVId, con una prevalencia de anemia dentro del mismo del 18,93%, inferior al resto de grupos(23); y en el segundo estudio, de una población analizada de 1488 pacientes hospitalizados con IC, 395 presentaron una FEVId, siendo el 1,2% de este grupo pacientes anémicos frente al grupo de FEVIm y FEVlc donde la prevalencia fue mayor, aunque no significativamente(31).

El resto de parámetros analíticos analizados (glucemia, parámetros renales, características nutricionales, función hepática y metabolismo del hierro) no mostraron diferencias significativas, tal y como ha ocurrido en diferentes estudios (22,31). Sin embargo, el Ensayo de Terapia Intensificada versus estándar en Pacientes Ancianos con IC Congestiva (TIME-CHF), que incluye todo el espectro de FEVI, muestra diferencias en algunos valores como en los iones, proteínas... Diferencias que pueden deberse al mayor tamaño de la muestra poblacional que incluyen en su estudio. Ya que su muestra era de 622 pacientes, distribuidos en 402 pacientes con FEVId, 108 con FEVIm y 112 con FEVlc, en comparación con la nuestra de 267 pacientes. Además establecieron más criterios de inclusión que nosotros: pacientes de ≥ 60 años de edad, con HF sintomática (clase NYHA \geq II), historia de hospitalización por IC en el año anterior y un nivel de NT-proBNP superior al doble del límite superior de la normalidad(26).

En las pruebas complementarias realizadas, como en el Ecocardiograma, se observó una mayor prevalencia de cavidades izquierdas dilatadas en los pacientes con FEVIm, al igual

que en los pacientes con FEVId. Estos resultados se pueden explicar a través de un recordatorio sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. La IC a parte de describirse a través de la FEVI, se clasifica en dos grupos según sus formas clínicas: IC sistólica e IC diastólica. En la IC sistólica, la alteración ocurre por disminución del número de miocitos o por disfunción contráctil de éstos, lo que afecta la eyección, existiendo una FEVId. Y en la IC diastólica el problema se encuentra primariamente en una falta de relajación del miocardio, que afecta el llenado ventricular, por lo tanto hemodinámicamente la FEVI no se ve afectada o con leve afectación (FEVIc). Los pacientes con IC secundaria a cardiopatía hipertensiva, como son los pacientes con FEVIc por su alta prevalencia de HTA, tienden a presentar un ventrículo izquierdo (VI) con hipertrofia concéntrica. Y los pacientes con IC secundaria a isquemia o a una miocardiopatía idiopática, como se ha demostrado en los pacientes con FEVI d y FEVI m, desarrollan IC por disfunción sistólica y usualmente presentan un VI dilatado. La dilatación de las cavidades cardiacas es un marcador de evolución en nuestra patología de IC, significando, que los pacientes con FEVI m podrían ser un grupo distintivo en cuando anomalía estructural, estando en un estadio diferente, y de transición. Los péptidos natriuréticos son reguladores del metabolismo hidroelectrolítico, y ayudan a mantener la presión sanguínea. El aumento de su secreción se produce en respuesta a una dilatación del miocardio, por lo que también explicaría el mayor nivel de NT-proBNP en pacientes con FEVI m y FEVId(15).

Otro parámetro ecocardiográfico que diferencia a los distintos grupos, es la alteración de la contractilidad encontrada para cada uno de ellos. En el grupo de FEVId, fue más frecuente la alteración global y en el de FEVI m, la alteración segmentaria, al contrario que lo encontrado en el grupo de FEVIc donde el 85,81% no presentaron alteración de la contractilidad. Ello podría justificarse porque la IC con FEVIc inicialmente no presenta fallo contráctil. Sin embargo, en la IC con FEVI m y FEVId, existe una disfunción sistólica y fallo en la contractilidad. Además la cardiopatía isquémica es la etiología primaria de la IC en estos grupos, y la isquemia afecta de forma progresiva a diferentes áreas del corazón, alterando la contractilidad del mismo de forma segmentaria, evolucionando a global(33,34). Este hecho podría justificar nuestros resultados, teniendo en cuenta que los pacientes con FEVId se encuentran en un estadio más evolucionado de su IC que los pacientes con FEVI m. De la literatura actual existente acerca de estos parámetros ecocardiográficos, no hemos encontrado muchos que realicen el estudio de los mismos, por lo que la comparación ha sido más complicada. Sin embargo en el estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado realizado con el uso de la base de datos TIME-CHF mostraba resultados similares a los nuestros(26). Al igual que un estudio basado en una población de 564 pacientes hospitalizados o ambulatorios atendidos en el Hospital General del Ejército popular de Liberación (Beijing, China) de septiembre de 2005 a febrero de 2008, con IC(31).

Con respecto al resto de pruebas complementarias, en el ECG y en la radiografía de tórax, nuestros pacientes con FEVI m, a parte de la fibrilación auricular como arritmia principal presente en todos los grupos, presentaban hipertrofia de aurícula izquierda en mayor proporción que el grupo de FEVIc y semejante al grupo de FEVId, cambios que se asocian a los mecanismos compensadores del corazón por la propia patología de base, la IC. En relación a una fisiopatología de este grupo más cercana al grupo de FEVId.

En la radiografía de tórax el patrón predominante en todos los grupos fue la presencia de cardiomegalia con redistribución vascular, este patrón puede estar poniendo en evidencia la presencia de hipertensión pulmonar, encontrándose en una situación congestiva al ingreso de nuestros pacientes, ya que el momento en el que fueron incluidos en nuestro estudio fue

por una descompensación de su IC o agudización e instauración. Las causas más frecuentes de HTP venosa son la insuficiencia cardiaca izquierda y la enfermedad valvular mitral(35). La patología valvular en nuestros pacientes fue muy prevalente, estando afectadas la válvula mitral, aórtica y tricuspídea en proporciones similares, aproximadamente entre un 30-40%, produciendo una insuficiencia valvular de grado I/IV mayoritariamente en todos los grupos. Aunque en el grupo de FEVId predominaba la valvulopatía mitral grado II/IV(39%). Resultados similares se han encontrado en algunos estudios revisados, aunque la prevalencia de la valvulopatía mitral se estudió para grado moderado y severo, mostrando una mayor prevalencia para el grupo de FEVId, aproximadamente de un 40%, frente al 28% y 31% para los grupos de FEVIm y FEVlc respectivamente(27). De nuevo solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el patrón radiológico de cardiomegalia con redistribución vascular entre los pacientes con FEVIm y FEVlc, aunque este patrón se encontraba en mayor proporción en nuestro grupos de FEVIm comparado tanto con el grupo de FEVlc como con el grupo de FEVId.

Finalmente estudiamos los tratamientos recibidos al alta para nuestros pacientes, y los dividimos en dos grupos, los fármacos propios de la IC y los fármacos asociados a la comorbilidad de la IC. Sobre el primer grupo nuestros resultados mostraron una mayor prevalencia para la toma de diuréticos de asa, alcanzando valores en torno al 90%. Este resultado es similar a muchos estudios realizados(22,25,26,28,31). En cuanto al resto de tratamientos de este primer grupo, los BB y los IECAs son los más prescritos en general en nuestra población y en los estudios anteriormente mencionados. Cabe destacar la mayor prescripción del grupo de ARaII para nuestros pacientes con FEVIm, mostrando quizás una mayor intolerancia de estos pacientes en la toma de IECAs, ya que es la alternativa terapéutica ante esta situación. Los resultados obtenidos en el segundo grupo de fármacos, pone en evidencia la comorbilidad asociada a cada uno de ellos. Ya que los antidiabéticos orales fueron más prescritos para el grupo de FEVIm que para el resto, estando la diabetes entre las comorbilidades más prevalente en estos pacientes. Otro resultado que caracteriza a nuestros pacientes con FEVIm es la prescripción de broncodilatadores, asociado también a su alta prevalencia de EPOC, descrito ya por otros autores(12,23,32). Y por su etiología isquémica, los antiagregantes fueron prescritos, aunque en similar proporción que en los pacientes con FEVlc, y con diferencias estadísticamente significativas con el grupo de FEVId. Tan solo un 26,4% se fueron a alta con antiagregación en contraposición a los pacientes con FEVId, donde en casi la mitad de ellos se prescribieron fármacos antiagregantes. Este hecho se contradice con alguno de los estudios revisados. En un estudio basado en el registro Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF), la prevalencia de la prescripción de antiagregantes para los distintos grupos de FEVI fue similar, aproximándose en todos ellos al 50% del total de cada grupo(22). Hecho que podría justificarse, por la diferencia del tamaño poblacional, ya que estaba compuesto por 40239 pacientes comparado con nuestra muestra total de 267. Y en otro estudio realizado sobre 3446 pacientes de ámbito ambulatorio, los resultados también fueron similares entre grupos para la prescripción de antiagregantes; esta vez la prevalencia se aproximaba al 30% en cada grupo. En este caso, a parte de la diferencia en el tamaño de la muestra estudiada, la diferencia más significativa era el tipo de pacientes analizados, ya que eran pacientes ambulatorios mientras que nuestra población fue estudiada a partir de un ingreso hospitalario(25).

Con respecto a las limitaciones que se aplican a nuestro estudio, en primer lugar el tamaño de la muestra no fue muy grande y el número de pacientes con FEVIm fue

relativamente bajo para sacar conclusiones finales que se puedan transpolar a la población general. También la edad media de nuestro estudio, muestra una población muy envejecida, dato que hace que pacientes de edades menores, no puedan estar representados en el mismo. Además todos los pacientes estudiados pertenecen a un sector, o área de sanidad similar, de la población de Zaragoza. El largo periodo de recogida de datos desde enero de 2011 a noviembre de 2016 podría explicar heterogeneidades en los resultados obtenidos. Finalmente mencionar que la FEVI fue medida por diferentes profesionales, aumentando la variabilidad inter-observador, aunque los criterios para valorar la FEVI son homogéneos, ya que están establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología(2).

9) CONCLUSIONES:

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio epidemiológico, retrospectivo, observacional, no intervencionista de 267 pacientes con ingreso índice por IC en el HCULB, divididos en tres grupos según su FEVI, se puede concluir que nuestros pacientes con FEVIm:

1. Tuvieron características epidemiológicas, demográficas, antropométricas, y comorbilidades similares al grupo de FEVlc a excepción del predominio de varones. Es decir, eran pacientes con edad más avanzada y con un IMC compatible con obesidad.
2. La cardiopatía isquémica fue la principal causa de la IC de manera similar al grupo de FEVld. A pesar de ello, la terapia antiagregante fue más prevalente en los pacientes con FEVld que en los pacientes con FEVIm.
3. La prevalencia de las comorbilidades asociadas fueron similares a los pacientes con FEVld o FEVlc. Sin embargo destacó la prevalencia de EPOC en comparación con la prevalencia encontrada en los otros dos grupos. Y hubo un mayor porcentaje de pacientes con anemia en relación con la FEVld, pero similar a los de FEVlc.
4. Sus niveles de NT-proBNP presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo de FEVlc, pero no con el grupo de FEVld, sugiriendo que se asemejan más al grupo de FEVld en cuanto a estrés miocárdico.
5. Predominan la dilatación de cavidades izquierdas y la alteración segmentaria de la contractilidad. En este caso sería un paso evolutivo hacia la alteración global, propio del grupo de FEVld.
6. Presentan mayor prescripción de antidiabéticos orales y broncodilatadores por su comorbilidad, aunque sin diferencias significativas.
7. En conjunto, los pacientes con FEVIm presentan mayor similitud con el grupo de FEVld, aunque sin poder ser establecidos como un grupo diferencial.

10) BIBLIOGRAFÍA

1. López Castro J. Insuficiencia cardiaca: Un enfoque multidisciplinar. 1ª ed. Alicante: Editorial Club Universitario; 2013. 85 p.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(12): 1-85.
3. Kenneth D, Cohen-solal A, Filippatos G, McMurray JJ V, Ponikowski P, Alexander P, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(12): 1-70.
4. García López F, Sayago Silva I, Segovia Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(8): 649–56.
5. De la Serna F. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. En: De la Serna F. *Insuficiencia Cardiaca Crónica.* 3ra ed. Argentina: Federación Argentina de Cardiología; 2010. p. 1–13.
6. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol.* 2017; 151(1): 40–5.
7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614–9.
8. Cowie M, Wood D, Coats A, Thompson S, Poole-Wilson P, Suresh V, et al. Incidence and etiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):421–8.
9. Castro A, Fernández C. Comorbilidades e insuficiencia cardiaca. *Cardiocre.* 2015; 50(1): 17–21.
10. Mackee P, Castelli W, McNamara P, Kannel W. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441–6.
11. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014; 11(4): 404–15.
12. Lam CSP, Teng THK. Understanding Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction. *JACC Hear Fail.* 2016; 4(6): 473–6.
13. Laso FJ. Insuficiencia Circulatoria. En Laso FJ. *Introducción a la Medicina Clínica.* 2ª ed. España: Elsevier Masson; 2010. p. 199-209.
14. Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Exploración Física del Aparato Cardiovascular. En: Longo D, editor. *Harrison principios de la medicina interna.* Vol 2. 18a ed. España: McGraw-Hill; 2012. p. 1443-55.
15. Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dicksteins K, Filippatos G, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardicaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(12): 1-70.
16. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Analysis. *JACC Hear Fail.* 2014; 2(5): 440–6.
17. Juanatey González JR, Varela Roman A, Gómez Otero I, Rodríguez López I, Lado Lado F, Puime Montero P, et al. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca. En: *Servicio de Cardiología/Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Manual de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica.* 1ª ed. Santiago de Compostela: Servicio de

- Cardiología/Complejo Hospitalario Universitario de Santiago; 2011. p. 31-52.
18. Pacheco Ovarés E, Villegas SG. Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección conservada. *Rev CI EMed UCR*. 2016; 1(1): 93–8.
 19. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. *Nejm*. 2004; 351(11): 1097-105
 20. Crespo Leiro G, Segovia-cubero J, Sanz Julve M, Ferna C, Lo S, Garcí M, et al. Adecuación en España a las recomendaciones terapéuticas de la guía de la ESC sobre insuficiencia cardíaca: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 68(9): 785–93.
 21. Gómez Otero I, Ferrero Gregori A, Varela Román A, Seijas Amigo J, Pascual Figal DA, Delgado Jiménez J, et al. La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 70(5): 338-46.
 22. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014; 168(5): 721–30.
 23. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich P-A, Eapen ZJ, Hernandez A-F, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(6): 464–72.
 24. Segovia Cubero J, Alonso Pulpón Rivera L, Peraira Moral R, Silva Melchor L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57(3): 250–9.
 25. Pascual Figal DA, Ferrero Gregori A, Gómez Otero I, Vázquez R, Delgado Jiménez J, Álvarez García J, et al. Mid range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017; doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.032.
 26. Rickenbacher P, Kaufmann B, Maeder M, Bernheim A, Goetschalck K, et al. Heart Failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus Standard Medical therapy in Early patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2017; doi:10.1002/ejhf.798.
 27. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo Leiro MG, Marjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; doi:10.1002/ejhf.813.
 28. Solomon S, Anavekar N, Skali H, McMurray J, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on cardiovascular outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2005; 112(24): 3738-44.
 29. He KL, Burkhoff D, Leng WX, Liang Z, Fan L, et al. Comparison of ventricular structure and function Chinese patients with heart failure and ejection fractions >55%; versus 40% to 55%; versus <40%. *Am J Cardiol*. 2017; 103(6): 845-51.
 30. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive Heart Failure in Elderly Persons: Influence of left ventricular systolic function: The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med*. 2002; 137(8): 631-39.
 31. Bonsu KO, Owusu IK, Buabeng KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Clinical characteristics and prognosis of patients admitted for heart failure: A 5-year retrospective study of African patients. *Int J Cardiol*. 2017; 238: 128-35.
 32. Pérez Calvo JI, Josa-Laorden C, Rubio Gracia J, Giménez López I. Comorbidities in heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Intern Med*. 2017; 41: 27–8.

- 33 Anguita M, Ojeda S. Diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca diastólica. Rev Esp Cardiol. 2004; 57: 570-5.
- 34 Fontes Carvalho R, Leite Moreira A. Artículo de revisión Insuficiencia Cardíaca con Fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada: Combatir equívocos para un nuevo abordaje. Arq Bras Cardiol. 2011; 96(6): 504-14.
- 35 Rodríguez Carnero P, Bustos García de Castro A. Los patrones de vascularización pulmonar en la Radiografía Simple de Tórax. Radiología. 2014; 56(4): 346-56.

11) ANEXOS

Anexo 1: Características epidemiológicas, demográficas, antropométricas y causa primaria de la IC.

Características Demográficas y Antropométricas		
Sexo (%)	Mujer	43,4
	Varón	56,6
Edad (años)		79,45
Intervalos (%)	<75 años	44,6
	>75 años	55,4
IMC (%)	Bajo peso (<18,5)	0,7
	Normopeso (18,5-24,9)	19,1
	Sobrepeso (25-29,9)	36,7
	Obesidad (30 ó >30)	43,4
	Tabaco (%)	No fumador
	Fumador	11,6

Tabla 12. Tabla descriptiva de las características epidemiológicas, demográficas y antropométricas del total de la muestra.

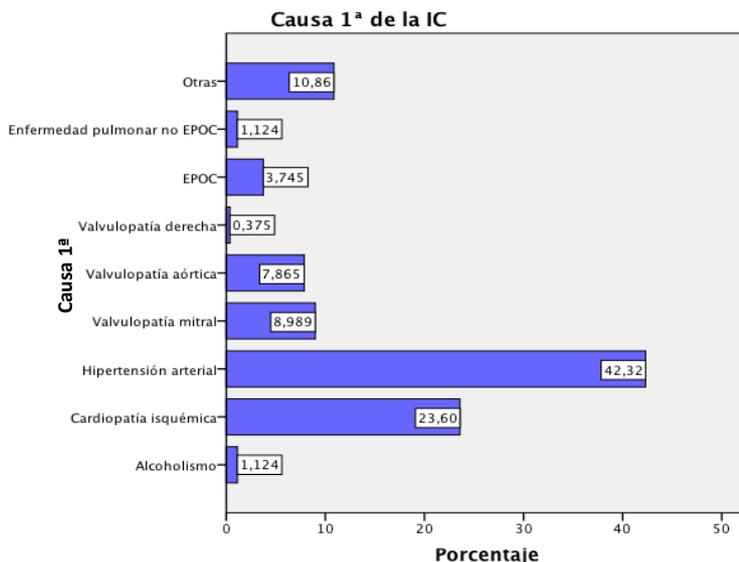


Figura 10. Representa la proporción para cada Causa primaria de la Insuficiencia Cardíaca (IC) encontrada en el total de la muestra.

Anexo 2: Comorbilidad asociada

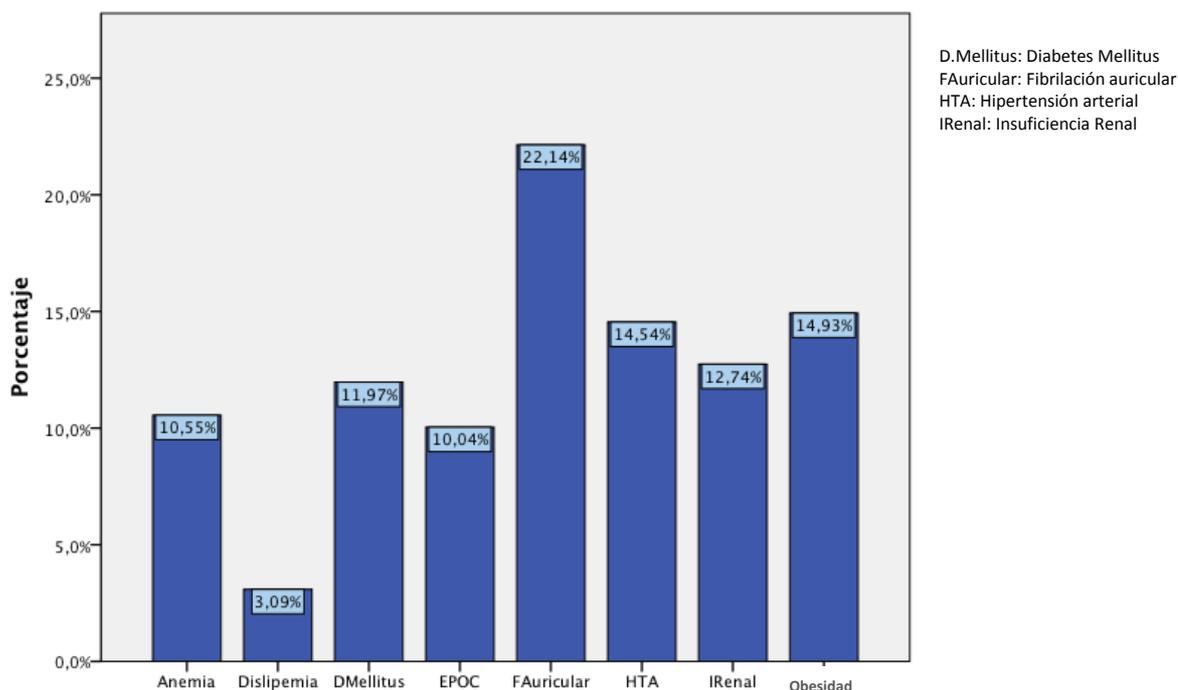


Figura 11. Representa la proporción para cada comorbilidad de la Insuficiencia Cardíaca (IC) encontrada en el total de la muestra.

D.Mellitus: Diabetes Mellitus
 FAuricular: Fibrilación auricular
 HTA: Hipertensión arterial
 IRenal: Insuficiencia Renal

Anexo 3: Parámetros analíticos basales

		GRUPOS			
		FEVI Deprimida (n=59)	FEVI Intermedia (n=53)	FEVI Conservada (n=150)	No FEVI Descrita (n=5)
NTProBNP (pg/ml)	Mediana	6073	3381	2641	4047
	IC (95%)	(5425,25-11589,48)	(3014,08-6682,05)	(3017,86-5326,60)	(3437,49-11480)
Hb (g/dl)	Mediana	13	12	11,9	12,4
	IC(95%)	(9,15-23,44)	(11,21-12,67)	(11,35-12,18)	(7,79-15,87)
Hto (%)	Media	39,69	36,34	36,76	37,68
	IC(95%)	(36,79-41,58)	(34,68-39,25)	(24,47-36,91)	(26,50-43,89)
VCM(fl)	Mediana	90	87	90	88
	IC(95%)	(83,94-90,84)	(83,02-89,80)	(87,75-91,95)	(63,23-105,91)
Glucemia (g/dl)	Mediana	110	109	103	106
	Perdidos	(198,22-140,97)	(107,78-142,88)	(106,32-123,94)	(76,25-142,41)
Urea (g/L)	Mediana	0,55	0,6	0,53	0,63
	Perdidos	(0,44-0,64)	(0,35-3,89)	(0,07-2,59)	(0,34-0,94)
Creatinina (mg/dl)	Mediana	1,07	1,17	1,1	1,09
	Perdidos	(0,96-1,22)	(1,06-1,85)	(1,04-1,40)	(0,58-1,80)
Acúrico (mg/dl)	Mediana	7,7	7,9	7,3	6,8
	Perdidos	(7,25-8,99)	(5,82-12,29)	(6,69-7,62)	(4,97-9,03)
Sodio (mEq/L)	Mediana	142,1	142	142	141
	Perdidos	(140,57-143,26)	(140,32-143,28)	(141,01-142,72)	(136,82-149,05)
Potasio (mEq/L)	Mediana	4	4,23	4,1	4,64
	Perdidos	(0,76-13,58)	(3,44-6,54)	(2,34-8,92)	(2,45-5,90)
TSH	Mediana	1,15	1,11	1,63	0,99
	Perdidos	(0,79-2,85)	(1,13-2,26)	(0,84-5,66)	(-2,26-5,37)
Proteínas totales (g/dl)	Mediana	6,48	6,23	6,39	5,62
	Perdidos	(6,16-6,72)	(4,49-11,03)	(6,19-6,50)	(3,60-9,48)
Albúmina (g/dl)	Mediana	3,37	3,2	3,4	2,9
	Perdidos	(3,23-3,61)	(2,35-6,27)	(3,33-3,57)	(1,07-4,80)
CT (mg/dl)	Mediana	150	145	142,5	155
	Perdidos	(125,09-157-98)	(121,80-152,68)	(136,51-153,27)	(58,98-294,35)
HDLc (mg/dl)	Mediana	43	41,5	41	39,5
	Perdidos	(34,93-43,27)	(38,84,47,04)	(40,20-46,88)	(17,02-53,64)
LDL (mg/dl)	Media	88,24	84,06	83,27	123,35
	Perdidos	(73,63-96,50)	(71,89-93,94)	(74,99-88,15)	(27,30-212,97)
Triglicéridos (mg/dl)	Mediana	90	87	91,5	80
	Perdidos	(88,03-119,44)	(86,34-119,72)	(89,85-103,74)	(1,99-210,01)
Ferritina (ng/ml)	Mediana	80	117	90	80
	Perdidos	(79,27-168,93)	(122,54-276,36)	(130,71-241,61)	(-254,48-586,48)
Capacidad de Sat.Transferrina (%)	Mediana	16,83	17,9	16,71	12,63
	Perdidos	(16,29-16,22)	(14,75-22,27)	(16,34-22,76)	(3,70-26,50)
Hierro sérico (mcg/dl)	Mediana	52	46	50,5	35
	Perdidos	(43,45-75,02)	(43,98-63,66)	(50,45-71,36)	(16,79-49,87)
AST (UI/L)	Mediana	21	20	19	15
	Perdidos	(21,70-31,10)	(6,08-66,83)	(20,04-23,99)	(11,52-16,48)
ALT (UI/L)	Mediana	20	15	17	13
	Perdidos	(16,91-29,55)	(-1,93-108,66)	(18,73-25,95)	(-1,59-22,92)
GGT (UI/L)	Mediana	44	33	39	52
	Perdidos	(45,23-113,44)	(31,04-59,69)	(46,29-72,58)	(-28,09-112,09)

Tabla 13. Tabla descriptiva de las características analíticas basales estudiadas al ingreso en cada grupo de pacientes del total de la muestra.

	Grupos FEVI (p)	FEVIm VS FEVId (p)	FEVIm VS FEVIdc (p)	TEST utilizado
NT-proBNP	<0,05	>0,05	<0,05	Prueba de Kruskal-Wallis y Prueba U de Man Whitney.
Hematocrito	>0,05	<0,05	>0,05	Anova de un Factor
Hemoglobina	>0,05	<0,05	>0,05	U de Man Whitney
VCM	>0,05	>0,05	>0,05	U de Man Whitney
Pacientes con Anemia al ingreso				
Hematocrito	>0,05	>0,05	>0,05	Anova de un factor
Hemoglobina	>0,05	>0,05	>0,05	U de Man Whitney
VCM	>0,05	>0,05	>0,05	U de Man Whitney
Niveles de glucosa en paciente con Diabetes				
Glucosa	>0,05	>0,05	>0,05	U de Man Whitney
Colesterol Total	>0,05	>0,05	>0,05	Kuskal-Wallis
HDL	>0,05	>0,05	>0,05	
LDL	>0,05	>0,05	>0,05	Anova de un Factor
Triglicéridos	>0,05	>0,05	>0,05	Kuskal-Wallis
Creatinina	>0,05	>0,05	>0,05	
Ác.Úrico	>0,05	>0,05	>0,05	
Urea	>0,05	>0,05	>0,05	U de Man Whitney
Sodio	>0,05	>0,05	>0,05	
Potasio	>0,05	>0,05	>0,05	
Pacientes con Insuficiencia Renal (Valor establecido Creatinina>1,6)				
Insuficiencia Renal	>0,05	>0,05	>0,05	Test de Fisher
Albúmina	>0,05	>0,05	>0,05	
Proteínas totales	>0,05	>0,05	>0,05	U de Man Whitney
TSH	>0,05	>0,05	>0,05	
Fe sérico	>0,05	>0,05	>0,05	
Sat Transferrina	>0,05	>0,05	>0,05	U de Man Whitney
Ferritina	>0,05	>0,05	>0,05	
AST	>0,05	>0,05	>0,05	
ALT	>0,05	>0,05	>0,05	U de Man Whitney
GGT	>0,05	>0,05	>0,05	

Tabla 14. Muestra diferencias estadísticamente significativas para los valores analíticos al ingreso. Nivel de significación establecido en p<0,05.

Anexo 4: Pruebas Complementarias

ECOCARDIOGRAMA		FEVI Deprimida (n=59)	FEVI Intermedia (n=53)	FEVI Conservada (n=150)	TOTAL (N=267)
FEVI (Mediana)		32	46	62	54
Estenosis Aórtica (%)	Si, leve	0	5,7	4,7	3,8
	Si, moderada	0	9	2	1,1
	Si severa	1,7	3,8	3,3	3
Valvulopatía Mitral (%)	I/IV	33,9	37,7	39,3	37,6
	II/IV	39	34	26,7	30,8
	III/IV	13,6	11,3	8	10,3
	IV/IV	0	1,9	1,3	1,1
Valvulopatía Aórtica (%)	I/IV	35,6	39,6	36,7	36,9
	II/IV	10,2	11,3	12	11,8
	III/IV	1,7	1,9	3,3	2,7
	IV/IV	1,7	0	0	0,4
Valvulopatía Tricuspídea (%)	I/IV	39	37,7	23,3	30
	II/IV	22	9,4	17,3	16,7
	III/IV	13,6	15,1	12,7	13,4
	IV/IV	3,4	3,8	6,7	5,3
Alteración Contractibilidad (%)	Segmentaria	37,3	49,1	10,7	24,3
	Global	47,5	28,3	4,7	19
Derrame Pericárdico (%)		8,5	11,3	15,3	12,7
Dilatación Cavidades (%)	IZQ	46,6	22,6	11,3	21,3
	DCHAS	3,4	13,2	17,3	13,3

ELECTROCARDIOGRAMA					
Arritmias	Fibrilación Auricular	55,9	47,2	62,7	3,8
Bloqueos	Rama derecha (BRDCHA)	10,2	13,2	15,3	14,2
	Rama izquierda (BRIZQDA)	20,3	9,4	8,7	11,6
	Hipertrofia Aurícula Izquierda	11,9	11,3	4,7	7,5

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX					
Cardiomegalia:		13,6	7,5	14,7	13,1
+ Redistribución vascular		32,3	47,2	30,7	34,1
+ Derrame Pleural		20,3	15,1	17,3	17,6
+ Edema Pulmonar		13,6	17	13,3	13,9

Tabla 15. Tabla descriptiva de las pruebas complementarias realizadas al ingreso del total de la muestra y por grupos.

Anexo5: Tratamientos al alta

	FEVId n=59	FEVIm n=53	FEVlc n=150	No FEVI n=5	TOTAL N=267	Grupos FEVI (p)	FEVIm Vs FEVId (p)	FEVIm Vs FEVId (p)
Fármacos propios de la IC								
Diuréticos de Asa (%)	94,9	86,8	92,7	60	91,4	>0,05	>0,05	>0,05
Diuréticos Tiacídicos (%)	13,6	17	12,7	0	13,5	>0,05	>0,05	>0,05
Antialdosterónicos (%)	40,7	26,4	24	20	28,1	>0,05	>0,05	>0,05
Digoxina (%)	22	26,4	29,3	0	26,6	>0,05	>0,05	>0,05
IECAs (%)	44,1	45,3	48,7	20	46,4	>0,05	>0,05	>0,05
ARA II (%)	32,2	39,6	29,3	40	32,2	>0,05	>0,05	>0,05
B-BLOQU (%)	61	41,5	54	40	52,8	>0,05	>0,05	>0,05
Fármacos asociados a la comorbilidad de la IC								
Anticoagulante (%)	61	58,5	68	20	63,7	>0,05	>0,05	>0,05
Antiagregante (%)	45,8	26,4	20,7	60	28,1	<0,05	<0,05	>0,05
Antidiabéticos (%)	39	41,5	29,3	0	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
EPO-Hierro (%)	10,2	22,6	21,3	20	19,1	>0,05	>0,05	>0,05
Broncodilatadores (%)	25,4	35,8	26	60	28,5	>0,05	>0,05	>0,05
Estatinas (%)	30,5	22,6	26,7	20	26,6	>0,05	>0,05	>0,05
Antagonistas del Calcio (%)	18,6	26,4	17,3	20	19,5	>0,05	>0,05	>0,05

Tabla 16. Tabla descriptiva de los tratamientos recibidos al alta de la muestra total y por grupos. Análisis comparativo entre todos los grupos y con el grupo de FEVI intermedia con grado de significación establecido para p<0,05.

Anexo6: Codificación SPSS

Grupos

Grupo 0: FEVI Deprimida < 40%
 Grupo 1: FEVI Intermedia 40-49%
 Grupo 2: FEVI Conservada >50%
 Grupo 3: Sin FEVI Descrita

Sexo

Varón=0
 Mujer=1

Hábito tabáquico:

No fumador=0
 Fumador= 1

Etiología de la IC:

Alcoholismo= 0
 Cardiopatía isquémica=1
 HTA=2
 Valvulopatía mitral=3
 Valvulopatía aórtica=4
 Valvulopatía derecha=5
 EPOC=6
 Enfermedad Pulmonar No EPOC= 7
 Otros= 8

NYHA basal Y AHA basal

NYHA	AHA
I=0	B=0
II=1	C=1
III=2	D=2
IV=3	

Comorbilidad Asociada y Tratamientos al alta

- No=0
- Si=1

Pruebas complementarias

Ecocardiografía:

Dilatación de las cavidades

- No=0
- Izquierdas=1
- Derechas=2
- Ambas=3

Derrame Pericárdico

- No=0
- Si=1

Valvulopatía aórtica, mitral y tricuspídea

- No=0
- Si I/IV=1
- Si II/IV=2
- Si III/IV=3
- Si IV/IV=4

Estenosis aórtica

- No=0
- Si, leve=1
- Si, moderada=2
- Si, severa=3

Alteración de la contractibilidad:

- NO=0
- Si, segmentaria=1
- Si, global=2

Diámetro ventrículo derecho:

- No descrito=0
- No dilatado=1
- Dilatado=2

Electrocardiograma

Ritmo:

- Sinusal=0
- Fibrilación auricular=1
- Flutter auricular=2
- Otros=3

Bloqueos:

- No=0
- Bloqueo de rama derecha (BRDCHA)=1
- Bloqueo de rama izquierda (BRIZDA)=2
- Bloqueo aurículo ventricular (BAV)=3
- BAV + BRDCHA=4
- BAV + BRIZDA=5
- Hipertrofia aurícula izquierda (HAI)=6
- Marcapasos=7
- Otros=8

Radiografía de tórax

- Cardiomegalia=0
- Cardiomegalia +redistribución=1
- Cardiomegalia +derrame pleural= 2
- Cardiomegalia +edema pulmonar= 3
- Cardiomegalia + condensación= 4
- Edema pulmonar= 5
- Derrame pleural= 6
- Redistribución vascular= 7
- Otros=8

Anexo7: Acuerdo de confidencialidad

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/Dña: Elena Isabel Esteban Cabello con DNI 45317680k domiciliado en C/ Madre Vedruna nº28 , PPAL DCHA, Zaragoza, dependiente de la institución Facultad de Medicina de Zaragoza con titulo de proyecto "Análisis de la población de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección de ventrículo izquierdo en rango intermedio"., asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Solo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera.- El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

Segunda.- Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

Tercera.- En caso de que la información resulte revelada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta.- El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta.- El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza a 27 de enero de. 2017

Fdo: Elena Isabel Esteban Cabello

