



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo de fin de grado

---

**Análisis comparativo del pronóstico de los pacientes con  
insuficiencia cardiaca y fracción de eyección en rango  
intermedio**

---

**Comparative analysis of prognosis of patients with heart  
failure and mid-range ejection fraction**

---

**Autor:**

Eva María Salas Trigo

**Tutores:**

Dr. Fernando J. Ruiz Laiglesia

Dra. Susana Olivera González

**Universidad de Zaragoza**

**Grado de Medicina**

**Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología**

**Curso académico 2016-2017**

## ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	5
3. Hipótesis y objetivos del estudio.....	13
4. Material y métodos.....	14
5. Resultados.....	18
6. Discusión.....	25
7. Limitaciones del estudio.....	29
8. Conclusiones.....	30
9. Bibliografía.....	31
10. Anexos.....	34

## 1. RESUMEN

**OBJETIVO:** determinar la implicación pronóstica de la fracción de eyección intermedia del ventrículo izquierdo (FEVI<sub>m</sub>) en pacientes con insuficiencia cardiaca, comparando la mortalidad y reingresos al año con los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (FEVI<sub>r</sub>) y preservada (FEVI<sub>p</sub>).

**MÉTODOS:** estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB), con una muestra de 253 pacientes dados de alta del servicio de Medicina Interna entre junio de 2010 y febrero de 2016 con el diagnóstico principal de insuficiencia cardiaca. A todos ellos se les realizó un ecocardiograma para determinar su fracción de eyección. El periodo de seguimiento fue de un año, en una consulta específica de insuficiencia cardiaca. Los datos se obtuvieron de dicha consulta y de la historia clínica electrónica.

**RESULTADOS:** La media de edad de los pacientes fue de 79,91 años. El 58,1% tenía fracción de eyección preservada, el 20,1% intermedia y el 21,7% reducida. El 55,3% eran varones. Fallecieron el 25,5% de los pacientes con FEVI<sub>p</sub>, el 23,5% con FEVI<sub>m</sub> y el 14,3% con FEVI<sub>r</sub>. No son significativas las diferencias entre los tres grupos, pero sí la comparación entre los pacientes con FEVI <50% (FEVI<sub>r</sub> más FEVI<sub>m</sub>): 24,5% de exitus; y los pacientes con FEVI ≥50% (FEVI<sub>p</sub>): 14,3% de exitus. No se hallan diferencias en los reingresos entre los tres grupos. No se hallan diferencias en mortalidad de causa cardiovascular entre los tres grupos. El evento combinado reingreso y mortalidad es significativamente más incidente en los pacientes con FEVI <50% (ocurriendo en el 15,1%) que en los pacientes con FEVI ≥50% (ocurriendo en el 6,1%).

**CONCLUSIÓN:** Los pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo intermedia y reducida tienen una mortalidad al año superior a la de los pacientes con FEVI preservada. No hay diferencias entre mortalidad de causa cardiovascular ni reingresos entre los grupos. Los pacientes con FEVI reducida e intermedia sufren el evento combinado mortalidad y reingreso con mayor frecuencia que los pacientes con FEVI preservada.

**PALABRAS CLAVE:** insuficiencia cardiaca, reingreso, mortalidad, fracción de eyección, pronóstico.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** to determinate the prognostic implication of intermediate left ventricular ejection fraction (LVEFm) in patients suffering from heart failure, comparing mortality and re-entry within a year with patients with heart failure and reduced ejection fraction (LVEFr) and preserved (LVEFp).

**METHODS:** a retrospective descriptive research conducted in the Internal Medicine Service of the Lozano Blesa Clinic University Hospital (HCULB), with a sample of 253 patients discharged from the Internal Medicine service between June 2010 and February 2016 with the main diagnosis of heart failure. All of them underwent an echocardiogram to determine their ejection fraction. The follow-up period was one year, in a specific heart failure consultation. Data were obtained from this consultation and from electronic health records.

**RESULTS:** average patients age was 79.97 years old. 58.1% had preserved ejection fraction, 20.1% intermediate and 21.7% reduced. 55.3% were male. 25.5% of patients with LVEFp died, 23.5% with LVEFm and 14.3% with LVEFr. Differences among the three groups were not significant, but they were significant when comparing between patients with LVEF <50% (LVEFr plus LVEFm): 24.5% of exitus; and patients with LVEF ≥50% (LVEFp): 14.3% of exitus. There were no differences in readmissions among the three groups. There were no differences in cardiovascular mortality rate among the three groups. The combined re-entry and mortality event is significantly more incidental in patients with LVEF <50% (occurring in 15.1%) than in patients with LVEF ≥50% (occurring in 6.1%).

**CONCLUSION:** patients with intermediate and reduced left ventricular ejection fraction have a higher mortality rate within a year than patients with preserved LVEF. There were no differences among either cardiovascular mortality or re-admissions among groups. Patients with reduced and intermediate LVEF suffer from the combined event mortality and re-entry more frequently than patients with preserved LVEF.

**KEYWORDS:** heart failure, re-entry, mortality, ejection fraction, prognosis.

## 2. INTRODUCCIÓN

### **INSUFICIENCIA CARDIACA: DEFINICIÓN**

La insuficiencia cardiaca define la incapacidad del corazón para mantener un aporte sanguíneo adecuado a las necesidades del organismo. En la mayoría de las ocasiones es debido a un descenso del gasto cardiaco, pero en otras la insuficiencia cardiaca surge porque el corazón no puede incrementar este gasto lo suficiente como para compensar un aumento de la demanda<sup>1</sup>.

### **INSUFICIENCIA CARDIACA: EPIDEMIOLOGÍA**

La insuficiencia cardiaca es una entidad de gran importancia debido a su impacto epidemiológico. Las enfermedades del sistema circulatorio son la primera causa de muerte en España (29%) y suponen un 17,8% del coste sanitario total, teniendo la insuficiencia cardiaca (IC) un gran peso debido a la morbimortalidad que produce<sup>2</sup>.

Se estima que el 1-2% de la población adulta en países desarrollados padece IC, aumentando a más del 10% en mayores de 70 años<sup>3</sup>.

En España se estima que la prevalencia es del 5%, siendo la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años y representando un 2,5% de los costes sanitarios<sup>4</sup>.

En el año 2015 se produjeron 19.029 fallecimientos por insuficiencia cardiaca (12.085 varones y 6.944 mujeres), lo que supone un 4,50% de los fallecimientos totales. 127.382 altas hospitalarias fueron con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, lo que supone un 2,68% de las altas totales en el año<sup>2</sup>.

El coste por paciente con IC sintomática se estima entre 12.995 y 18.220 euros anuales (considerando gastos sanitarios y cuidados del paciente)<sup>5</sup>.

### **INSUFICIENCIA CARDIACA: FISIOPATOLOGÍA**

La insuficiencia cardiaca se puede producir por diferentes mecanismos:

- Descenso primario del llenado ventricular diastólico (insuficiencia diastólica), que puede producirse por varias causas:
  - Menor distensión de los ventrículos durante la diástole, causada por patología pericárdica (pericarditis o taponamiento cardiaco), patología ventricular primaria que disminuye la distensibilidad de la propia pared (isquemia

miocárdica, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, hipertrofia miocárdica por hipertensión arterial, etc.).

- Obstrucción al flujo auriculoventricular (estenosis de las válvulas mitral o tricúspide).
- Fallo primario de la función contráctil ventricular (insuficiencia sistólica): el descenso del gasto cardíaco viene determinado por la reducción del volumen sistólico, y es causado por el daño miocárdico (miocardiopatía dilatada, isquemia, inflamación...), o por sobrecarga mecánica de los ventrículos, que a su vez puede producirse por sobrecarga de volumen (comunicación entre cavidades cardíacas o insuficiencia de las válvulas aórtica o pulmonar) o sobrecarga de presión (hipertensión arterial sistémica o estenosis aórtica para el ventrículo izquierdo).
- Disminución de la resistencia periférica total: provoca la denominada insuficiencia cardiaca con alto gasto, y se debe a un aumento de la demanda que el corazón no puede compensar. Se produce este mecanismo en el shock distributivo, hipertiroidismo, fístulas arterio-venosas, etc.
- Arritmias cardíacas: pueden causar insuficiencia cardiaca por cualquiera de los dos primeros mecanismos, y además sus signos y síntomas son mucho más manifiestos en pacientes con cardiopatía sobreañadida a la arritmia<sup>1</sup>.

**INSUFICIENCIA CARDIACA: MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

<b>SÍNTOMAS</b>	<b>SIGNOS</b>
<b>Típicos</b>	<b>Más específicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Disnea</li> <li>● Ortopnea</li> <li>● Disnea paroxística nocturna</li> <li>● Tolerancia al ejercicio disminuida</li> <li>● Fatiga, cansancio, mayor tiempo de recuperación tras ejercicio</li> <li>● Inflamación de tobillos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Presión venosa yugular elevada</li> <li>● Reflujo hepatoyugular</li> <li>● Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante)</li> <li>● Impulso apical desplazado lateralmente</li> </ul>
<b>Menos típicos</b>	<b>Menos específicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tos nocturna</li> <li>● Sibilancias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Aumento de peso (&gt;2 Kg/semana)</li> <li>● Pérdida de peso (IC avanzada)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensación de hinchazón</li> <li>• Pérdida de apetito</li> <li>• Confusión (más en ancianos)</li> <li>• Decaimiento</li> <li>• Palpitaciones</li> <li>• Mareo</li> <li>• Síncope</li> <li>• Bendopnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de tejido (caquexia)</li> <li>• Soplo cardiaco</li> <li>• Edema periférico (tobillos, sacro, escroto)</li> <li>• Crepitantes pulmonares</li> <li>• Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural)</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Pulso irregular</li> <li>• Taquipnea</li> <li>• Respiración de Cheyne Stokes</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Ascitis</li> <li>• Extremidades frías</li> <li>• Oliguria</li> <li>• Presión de pulso estrecha</li> </ul>
--	---

Tabla 1: Manifestaciones de la insuficiencia cardiaca. Adaptada de guía ESC 2016

**INSUFICIENCIA CARDIACA: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FRAMINGHAM**

Los criterios de Framingham fueron presentados en 1971, y su uso para diagnóstico de la insuficiencia cardiaca es recomendable debido a su gran sensibilidad (96,4%) y alto valor predictivo positivo (97%). Su escasa especificidad (38,7%) es una limitación, por lo que se recomienda apoyar el diagnóstico con otras pruebas como el ecocardiograma o la determinación analítica del NTpro-BNP.

MAYORES	MENORES	MAYORES O MENORES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea paroxística nocturna</li> <li>• Distensión venosa yugular</li> <li>• Crepitantes</li> <li>• Cardiomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema en miembros</li> <li>• Tos nocturna</li> <li>• Disnea de esfuerzo</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Derrame pleural</li> <li>• Capacidad vital disminuida un tercio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adelgazamiento mayor o igual a 4,5 Kg después de 5 días de tratamiento adecuado</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema agudo de pulmón</li> <li>• Ritmo de galope por tercer ruido a la auscultación cardiaca</li> <li>• Aumento de la presión venosa</li> <li>• Reflujo hepatoyugular positivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquicardia</li> </ul>	
--	---	--

Tabla 2: criterios diagnósticos de Framingham

Son precisos al menos dos criterios mayores o uno mayor y dos menores para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardiaca<sup>6</sup>.

**INSUFICIENCIA CARDIACA: CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NYHA**

Hay diferentes clasificaciones de la insuficiencia cardiaca: en función de su fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (sistólica/diastólica), las cámaras en las que predomine la disfunción (izquierda/derecha)... pero sin duda la más utilizada es la clasificación de la NYHA (New York Heart Association), que clasifica la gravedad de la insuficiencia cardiaca en función de sus síntomas<sup>3</sup>:

<b>Clase I</b>	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase II</b>	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo pero una actividad menor que la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.



<b>Clase IV</b>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar.
-----------------	--

Tabla 3: clasificación funcional de la NYHA

**INSUFICIENCIA CARDIACA: ETAPAS**

Las fases de desarrollo de la IC en función de los cambios estructurales y los síntomas se reflejan en la clasificación de la ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association)<sup>3</sup>.

<b>A</b>	Riesgo de IC alto, pero sin enfermedad estructural cardiaca o síntomas de insuficiencia cardiaca
<b>B</b>	Enfermedad cardiaca estructural sin signos o síntomas de IC
<b>C</b>	Enfermedad cardiaca estructural con signos previos o presencia de síntomas de IC
<b>D</b>	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas

Tabla 4: clasificación de la ACCF/AHA

**INSUFICIENCIA CARDIACA: TRATAMIENTO**

- **Objetivos:** el objetivo del tratamiento es reducir los síntomas, mejorar el pronóstico, la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente.
- **Medidas generales:** en todos los pacientes se debe buscar una posible etiología de la insuficiencia cardiaca sobre la que se pueda actuar, y si no se halla actuar sobre los factores que pueden empeorarla, y que en general son aplicables a todos los pacientes. Se recomienda actividad física moderada, restricción alimentaria de sodio (a 2-3 gramos/día), reducción de peso, reducción del consumo de alcohol, abandono del hábito tabáquico, evitar el consumo de antiinflamatorios, vacunación contra la influenza y neumococo para prevenir reagudizaciones... Es importante mantener un seguimiento estrecho de los pacientes con insuficiencia cardiaca, por parte de un médico o una enfermera especializada, para instruirles en buenos hábitos de alimentación, manejo de volumen<sup>6,7</sup> ...

## FRACCIÓN DE EYECCIÓN

Valorar la actividad del ventrículo izquierdo es decisivo para el diagnóstico y tratamiento óptimo de la insuficiencia cardiaca, y la prueba más utilizada para ello es el ecocardiograma. Con él se pueden obtener muchos datos sobre la anatomía y función, pero el índice más útil es la fracción de eyección, que se calcula con la siguiente fórmula:  $[(\text{volumen telediastólico} - \text{volumen telesistólico}) / \text{volumen telesistólico}] \times 100$ . Se expresa en porcentaje.

El valor de la fracción de eyección es uno de los marcadores utilizados en la evaluación de la gravedad de la insuficiencia cardiaca, clasificando a los pacientes en fracción de eyección preservada o reducida. Estas dos entidades tienen diferentes factores de riesgo etiológicos, manejo terapéutico e implicaciones pronósticas, de manera que en todas las guías es utilizado este valor para la toma de decisiones.

Sin embargo, en la revisión de la literatura al respecto surge un problema: no hay consenso en la interpretación de los valores de la FEVI, utilizando cada autor y sociedad diferentes porcentajes, terminología y rangos amplios para clasificar una FEVI normal baja, moderadamente deprimida, preservada... Determinar la prevalencia de la disfunción ventricular en la población general y en los pacientes con insuficiencia cardiaca se ve dificultado por esta falta de acuerdo.

## TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

El tratamiento farmacológico básico en este grupo de pacientes es un fármaco que actúe sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA o ARA-II si este es mal tolerado), un beta-bloqueante y un diurético (los más utilizados los diuréticos de asa).

- Los IECA (o ARA-II) y beta-bloqueantes en combinación han demostrado disminuir la morbimortalidad de los pacientes y deben darse a las dosis máximas toleradas, introduciéndolos progresivamente<sup>3</sup>.
- Los diuréticos no mejoran la morbimortalidad sino la sintomatología, por lo que deben darse a la dosis mínima que controle los síntomas del paciente<sup>3</sup>.
- Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona y eplerenona) han demostrado una disminución de la mortalidad en la insuficiencia cardiaca sistólica avanzada (sintomático a pesar del tratamiento previo y FEVI <35%) a dosis bajas<sup>3</sup>.
- Otros: Hidralazina y dinitrato de isosorbide en combinación si hay contraindicación para IECA y ARA-II, Ivabradina en IC estable sintomática y FEVI <35% en ritmo sinusal y

frecuencia cardiaca > 70 latidos por minuto, digoxina en IC con flúter o fibrilación auricular que persisten sintomáticos, desfibrilador automático implantable en pacientes con riesgo de arritmias malignas y FEVI <35%, terapia de resincronización cardiaca en pacientes en ritmo sinusal, con FEVI <35% y QRS>120 ms<sup>3,6,7</sup>.

### **TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA**

El tratamiento de este grupo de pacientes está menos estandarizado, debido a la variedad de etiologías que pueden producirla y al menor estudio sobre ellos. Se recomienda actuar en la medida de lo posible sobre el proceso que origina esta disfunción diastólica, como las arritmias, y en caso de que no sea posible, las medidas están encaminadas a mejorar el llenado ventricular y la sintomatología, ya que no se ha demostrado un beneficio claro de ninguna terapia en términos de pronóstico<sup>3,6</sup>.

Los fármacos más empleados son también los IECA o ARA-II (indicados por su efecto antihipertensivo, reducción de la hipertrofia ventricular, mejoría de la relajación y distensibilidad ventricular), diuréticos y beta-bloqueantes<sup>3</sup>.

### **FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO INTERMEDIA: CONCEPTO**

En 2008 la Sociedad Española de Cardiología (ESC) publicó una guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca, reconociendo la falta de consenso en cuanto al valor de la FEVI que clasifica a los pacientes en insuficiencia cardiaca en fracción de eyección preservada o reducida, considerándose hasta ese momento FEVI preservada aquella mayor de 40-50%<sup>8</sup>.

La misma guía publicada por la ESC 2013 vuelve a mencionar el problema de la diferente interpretación en diferentes estudios, y menciona la existencia de una “zona gris” para el intervalo 35%- 50%, sin interpretar qué implica dicha clasificación. En los ensayos importantes se habían incluido clásicamente a pacientes con FE≤ 35% como pacientes con FE reducida, y solo en este grupo se ha demostrado la eficacia de los tratamientos. El término insuficiencia cardiaca con FE conservada se utilizaba para pacientes con FE>50%, quedando los pacientes entre 35-50%, que probablemente tengan una disfunción sistólica leve, sin asignación a ningún grupo<sup>9</sup>.

En 2013 la American Heart Association (AHA) reconoce la dificultad para estimar la prevalencia de la fracción de eyección preservada debido a los diferentes puntos de corte utilizados hasta el momento para clasificarla (>40%, >45%, >50%, y ≥55%), y define por primera vez la FEVI intermedia o *borderline* como una entidad propia, reservado para los pacientes con valor de FEVI entre 40 y 50%. A menudo son tratados en función de los factores de riesgo y

comorbilidades, con unas recomendaciones terapéuticas similares a los pacientes con FE reducida<sup>10</sup>.

CLASIFICACIÓN	FE (%)	DESCRIPCIÓN
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	<40	También denominada insuficiencia cardiaca sistólica. Los ensayos clínicos aleatorizados han estudiado principalmente a este grupo de pacientes, y solo en ellos han demostrado ser eficientes las terapias hasta la fecha.
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia	40-49	Estos pacientes se incluyen en el grupo de fracción de eyección intermedia o límite. Sus características, esquemas de tratamiento y resultados parecen similares a los de los pacientes con FE preservada.
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada	≥50	También denominada insuficiencia cardiaca diastólica. Varios criterios han sido utilizados para definir este grupo. El diagnóstico es difícil porque se basa principalmente en excluir otras posibles causas no miocárdicas causantes de los síntomas sugestivos de IC. Hasta la fecha, no se han demostrado terapias eficaces.

Tabla 5: clasificación de la insuficiencia cardiaca según fracción de eyección. Adaptado de AHA 2013

En 2016 se publica la nueva guía de la ESC, estableciendo la categoría de FEVI en rango medio, con valores coincidentes con los utilizados por la guía de la AHA en 2013 (40-49%, requiriendo criterios adicionales para su inclusión), pero reconociendo la necesidad de investigar sobre la epidemiología y el manejo terapéutico de este grupo. La principal finalidad de establecer esta categoría es la estimulación de la investigación sobre las características, fisiopatología y tratamiento del grupo, que probablemente presente disfunción sistólica leve<sup>3</sup>.

Tipo de IC	IC con FE reducida	IC con FE moderada	IC con FE conservada
Criterios	Síntomas y/o signos*	Síntomas y/o signos*	Síntomas y/o signos*
	FEVI <40 %	FEVI 40-49 %	FEVI ≥50 %

		<p>-Péptidos natriuréticos elevados</p> <p>-Al menos un criterio adicional:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad estructural cardiaca relevante (Hipertrofia de ventrículo izquierdo o dilatación auricular izquierda).</li> <li>• Disfunción diastólica</li> </ul>	<p>-Péptidos natriuréticos elevados</p> <p>-Al menos un criterio adicional:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad estructural cardiaca relevante (Hipertrofia de ventrículo izquierdo o dilatación auricular izquierda).</li> </ul> <p>Disfunción diastólica</p>
--	--	--	--

Tabla 6: clasificación de la insuficiencia cardiaca según fracción de eyección. Adaptado de ESC 2016

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

\*Péptidos natriuréticos elevados: BNP >35 pg/mL o NT-proBNP >125 pg/mL en fase de estabilidad

En los comentarios publicados en la revista española de Cardiología se analizan las novedades a la guía, reconociendo de nuevo la necesidad de investigar sobre este grupo y suponiendo que no implica trascendencia clínica<sup>3</sup>.

#### FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO INTERMEDIA: PREVALENCIA

El mayor estudio de prevalencia realizado después de ser reconocida la categoría de fracción de eyección intermedia fue publicado en 2016 en la Revista Americana de Cardiología (JACC), incluyendo a 99.825 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca de 305 hospitales de varias regiones de Estados Unidos entre 2005 y 2013. Concluye una prevalencia del 49% de FEVI reducida, 13% FEVI intermedia y 38% de FEVI preservada<sup>11</sup>.

Otro estudio realizado en Massachusetts con 4.025 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca estima una prevalencia del 35% de FEVI reducida, 13% FEVI intermedia y 52% FEVI preservada<sup>12</sup>.

#### FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO: PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con FEVI intermedia ha sido analizado en pocos estudios, con resultados dispares. Las comparaciones de los tres grupos de FE arrojan una mortalidad aumentada en pacientes con FEVI reducida, si bien esta diferencia no persiste después del ajuste del riesgo<sup>13</sup>, o bien no hallan diferencias estadísticamente significativas en mortalidad y reingreso entre los 3 grupos<sup>8</sup>. Sin embargo, muchos de ellos incluyen una conclusión común: la necesidad de ampliar el estudio sobre este tipo de pacientes<sup>3,10,12</sup>.

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

#### **HIPÓTESIS**

Los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia presentan un pronóstico en cuanto a mortalidad y/o reingreso intermedio entre los pacientes con fracción de eyección reducida y preservada.

#### **OBJETIVOS**

- Objetivo principal

Determinar la implicación pronóstica de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia en pacientes con insuficiencia cardiaca.

- Objetivos secundarios

Comparar la mortalidad al año de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección de ventrículo izquierdo intermedia con pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección de ventrículo izquierdo preservada o reducida.

Comparar los reingresos en un año de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de ventrículo izquierdo intermedia con pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección de ventrículo izquierdo preservada o reducida.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes dados de alta en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) entre junio de 2010 y febrero de 2016 tras un ingreso índice por insuficiencia cardiaca, y controlados en el periodo de un año en la Consulta Externa de Medicina Interna/Insuficiencia Cardiaca al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año. En dicha consulta se valora la evolución de los pacientes y si existen signos de descompensación según su situación clínica y datos analíticos, y se ajusta el tratamiento en base a ellos. El tratamiento se adapta a las guías de la práctica clínica<sup>3</sup>. Los datos del estudio se recogieron a través de los registrados en cada consulta y de la historia clínica electrónica.

### MUESTRA

Se seleccionaron un número total de 253 pacientes dados de alta del servicio de Medicina Interna cuyo diagnóstico principal era "Insuficiencia Cardiaca".

- Criterios de inclusión:
  - Insuficiencia cardiaca: se ha diagnosticado como insuficiencia cardiaca a los pacientes que cumplían los criterios de Framingham y se ha detectado en al menos en una determinación un NT-proBNP > 300 pg/mL (Modular Analytics E601).
  - Realización de un Ecocardiograma transtorácico para cuantificación de su fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el ingreso o en los tres meses siguientes al alta por parte del Servicio de Cardiología, mediante un ecocardiógrafo 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<sup>14</sup>. La FEVI se calculó en imagen 2D.
  - Posibilidad para acudir a consulta específica de insuficiencia cardiaca durante 1 año desde el momento del alta del ingreso índice.
- Criterios de exclusión:
  - No disponibilidad para desplazarse a dicha consulta.

- Pacientes con esperanza de vida menor a seis meses por una causa diferente a su insuficiencia cardiaca.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados adecuadamente sobre su metodología y aceptaron su participación, recogiendo su consentimiento por escrito para su inclusión en la base de datos.

Durante el periodo de seguimiento los pacientes podían ser valorados por otros especialistas si lo precisaban, además de poder abandonar el seguimiento por voluntad propia.

Todos los datos están incluidos en una base de datos en formato Excel, que incluía datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, analíticos, radiológicos, ecocardiográficos y de tratamiento.

#### **VARIABLES DEL ESTUDIO**

- *Exitus*: se han recogido todos los pacientes que han fallecido en el periodo de un año desde la fecha de inclusión en el estudio.
- Causa de exitus: se ha estudiado como variable cualitativa, que podía obtener como valores “causa cardiovascular” u “otras causas”. Como “causa cardiovascular” se han considerado las muertes por insuficiencia cardiaca, infartos de miocardio, arritmias malignas o enfermedad tromboembólica venosa. Como “otras causas” se han incluido a los pacientes en los que se desconoce la causa de muerte por haber sido en un medio extrahospitalario y no constar información suficiente en la historia clínica electrónica para conocerla, y aquellos cuya causa no era cardiovascular.
- Reingreso precoz: se ha considerado reingreso precoz el que se ha producido en un hospital en el tiempo de un mes transcurrido desde la fecha de alta del ingreso índice, independientemente de su causa, del servicio y del carácter programado o urgente.
- Reingreso tardío: se ha considerado reingreso tardío el que se ha producido en un hospital entre un mes y un año transcurrido desde la fecha de alta del ingreso índice, independientemente de su causa, del servicio y del carácter programado o urgente. Se han excluido a los pacientes que habían tenido reingreso precoz.
- Reingreso total: se han incluido a los pacientes que habían tenido reingreso precoz o reingreso tardío.



- Reingreso o mortalidad: se han incluido a los pacientes que habían sufrido reingreso precoz, reingreso tardío o exitus, cualquiera de los tres eventos.
- Reingreso y mortalidad: se han incluido a los pacientes que habían sufrido un reingreso (precoz o tardío) y exitus (ambos eventos).
- Género.
- Finalización del seguimiento al año: se ha clasificado a los pacientes según completaron el seguimiento durante un año en la consulta específica de insuficiencia cardiaca o abandonaron el seguimiento en consulta. Se han excluido a los pacientes que fallecieron durante el año de seguimiento.
- Edad: se han estratificado a los pacientes en tres grupos de edad para ser manejada como una variable cualitativa ordinal.
  - Segunda edad: hasta 64 años.
  - Tercera edad: desde 65 a 79 años.
  - Cuarta edad: a partir de 80 años.
- Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI): se ha cuantificado el valor de la FEVI de cada paciente. Posteriormente se ha estratificado a los pacientes en tres grupos en función del valor de la FEVI, según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>3</sup>, para ser estudiado como variable cualitativa ordinal:
  - FEVI reducida: <40%
  - FEVI intermedia: 40-49%
  - FEVI preservada: ≥50%

Además de estos tres grupos de comparación se han creado otros dos grupos agrupando los pacientes con FEVI intermedia con los de FEVI reducida y FEVI preservada respectivamente, para realizar posteriormente las comparaciones con el grupo restante.

- Días de supervivencia: días transcurridos entre el día de inclusión en el estudio y la fecha de exitus.
- Mortalidad o reingreso: pacientes que han sufrido cualquiera de los dos eventos.
- Mortalidad y reingreso: pacientes que han sufrido ambos eventos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para definir las características de la población a estudio se han aplicado medidas de frecuencia para sexo, grupo de FEVI y grupos de edad, calculando la media y la mediana como medidas de tendencia central y la desviación típica y rangos como medidas de dispersión.

La comprobación del ajuste a la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

El estudio de las variables cualitativas se realizó mediante el test Chi Cuadrado y el test de Kendall, y el de las variables cuantitativas que se ajustaban a la normalidad se realizó con ANOVA.

Las variables exitus, reingreso precoz, reingreso tardío, reingreso total, mortalidad o reingreso, mortalidad y reingreso, mortalidad cardiovascular y días de supervivencia se han comparado según los grupos de FEVI. Para cada variable se han realizado los siguientes análisis:

- Correlación con el grupo de FEVI
- Comparación de proporciones entre los tres grupos, posteriormente estratificando por sexo y grupo de edad.
- Comparación del grupo FEVI intermedia con el grupo FEVI reducida y FEVI preservada por separado excluyendo el otro grupo del análisis, posteriormente estratificando por sexo y grupo de edad.
- Comparación de pacientes con FEVI <40% y FEVI  $\geq$ 40%, posteriormente estratificando por sexo y grupo de edad.
- Comparación de pacientes con FEVI <50% y FEVI  $\geq$ 50%, posteriormente estratificando por sexo y grupo de edad.

Se consideró para todos los análisis la significación estadística un valor de  $p < 0,05$ .

Se han realizado los análisis estadísticos con el programa IBM SPSS Statistics 22.0 para Windows.

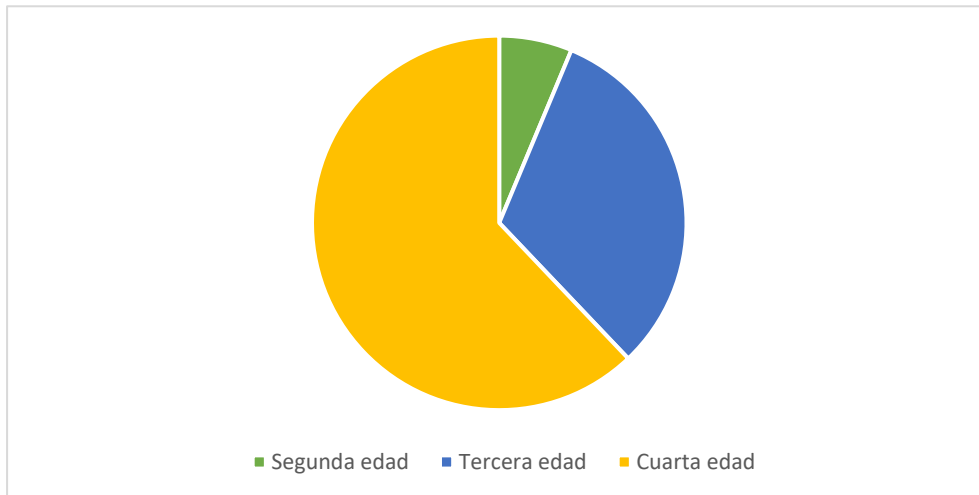
## 5. RESULTADOS

### MUESTRA

Los 253 pacientes incluidos en el estudio tenían una media de edad de 79,91 años (desviación típica de 7,969), con edades comprendidas entre 45 y 92 años.

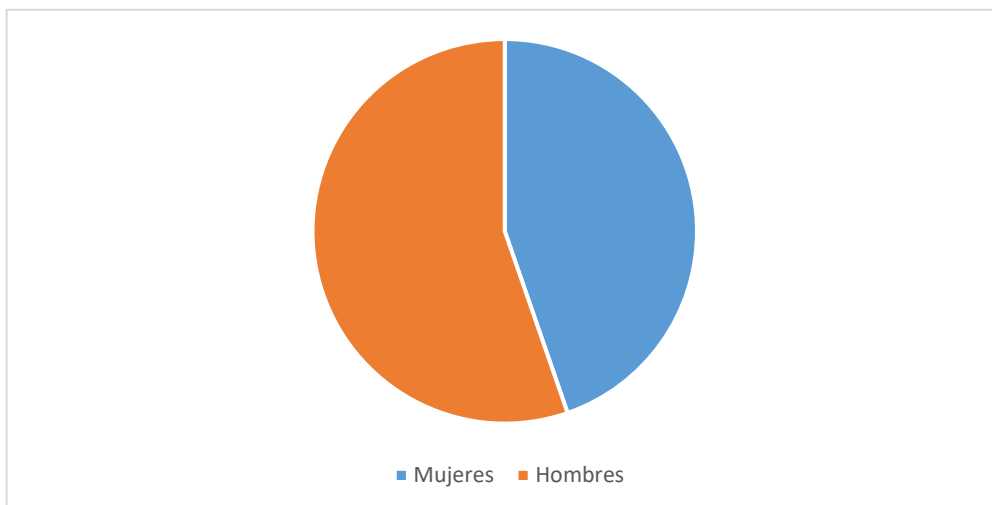
La distribución por grupos de edad es la siguiente:

- Segunda edad: 6,3 %
- Tercera edad: 31,6%
- Cuarta edad: 62,1%



Gráfica 1: distribución por edades de la muestra

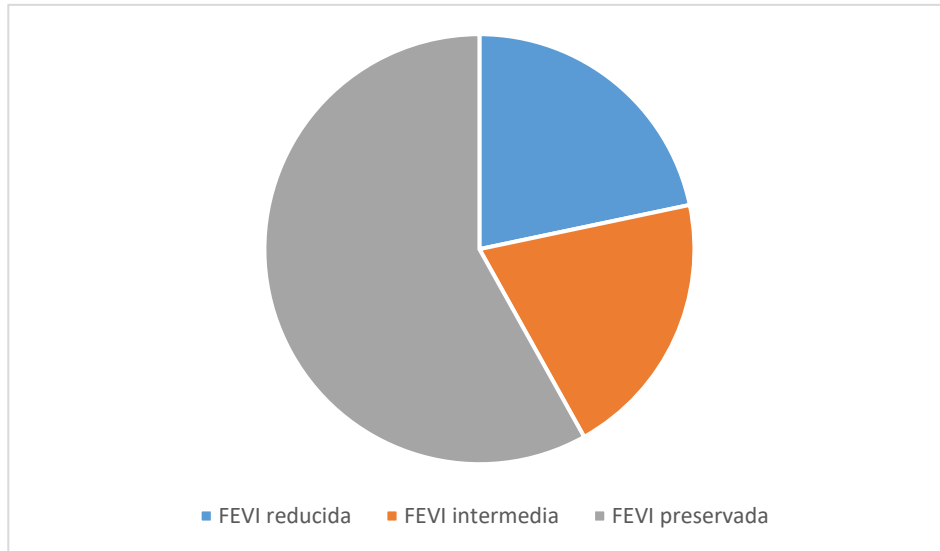
Un 55,3% de los pacientes eran hombres y un 44,7% mujeres.



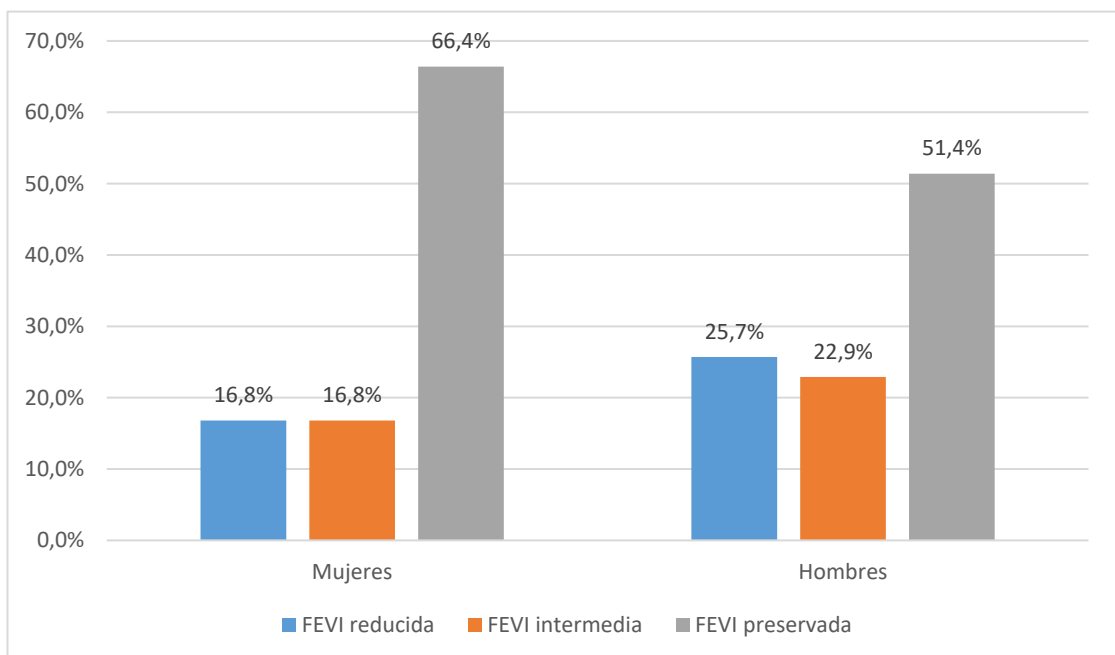
Gráfica 2: distribución por géneros de la muestra

La distribución en función de su fracción de eyección fue la siguiente:

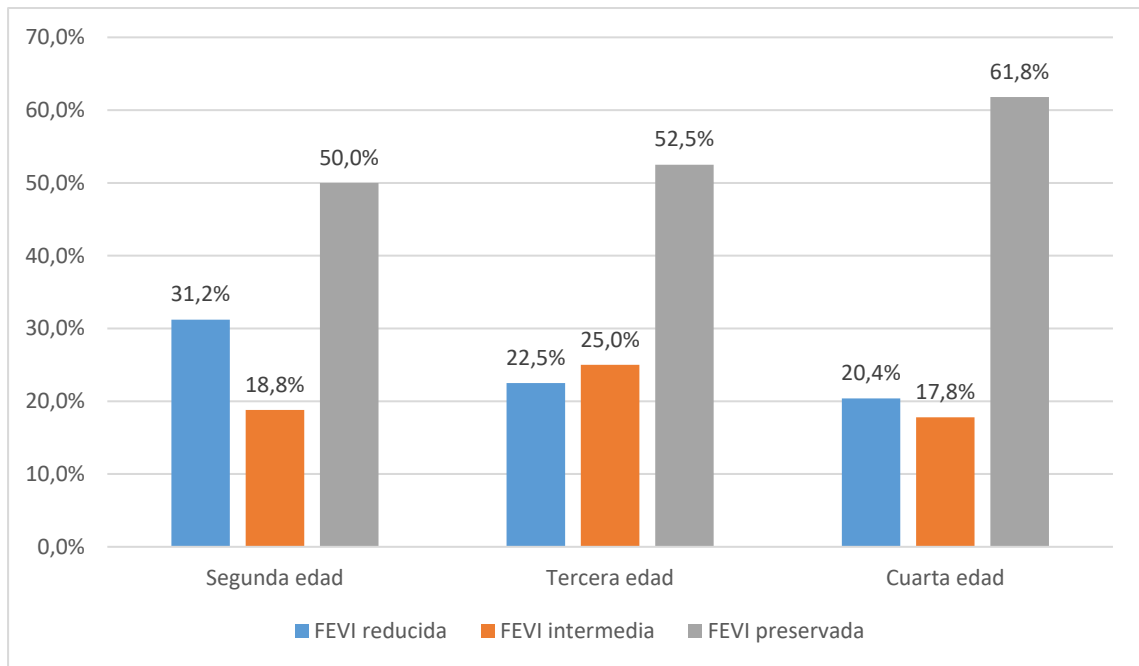
- FEVI preservada: 58,1%
- FEVI intermedia: 20,2%
- FEVI reducida: 21,7 %



Gráfica 3: distribución por fracción de eyección de ventrículo izquierdo de la muestra



Gráfica 4: distribución por fracción de eyección según el sexo



*Gráfica 5: clasificación por fracción de eyección según la edad*

En la distribución de la fracción de eyección por edad y sexo no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

#### **FINALIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO AL AÑO**

De los pacientes que no fallecieron durante el año siguiente al ingreso, el porcentaje de pacientes que completaron el año de estudio fue del 63,4% en el grupo de FEVI reducida, del 74,4% en el grupo de FEVI intermedia y del 56,3% en el grupo de FEVI preservada.

#### **EXITUS**

De los 253 pacientes hubo 47 exitus (un 18,6% de los pacientes).

De los pacientes con FEVI reducida el 25,5% fallecieron, con FEVI intermedia el 23,5% y con FEVI preservada el 14,3%. No se observan diferencias estadísticamente significativas.

Se observa una correlación negativa débil entre los grupos de FEVI y la mortalidad (valor -0,124 con el test Tau-b de Kendall, estadísticamente significativo con un valor de  $p=0,047$ ).

Al comparar los pacientes con FEVI <50% con los pacientes con FEVI preservada se observa una mortalidad del 24,5% en el primer grupo y del 14,3% en el segundo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,039$ ).

En los demás análisis de la variable "exitus" no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

### **REINGRESO PRECOZ**

Del total de la muestra un 11,1% de los pacientes reingresaron de forma precoz.

De los pacientes con FEVI reducida se produjo reingreso precoz en el 12,7%, del grupo de FEVI intermedia se produjo en el 15,7%, y del grupo de preservada en el 8,8%. Las diferencias entre los tres grupos no son estadísticamente significativas.

No se halla correlación entre el grupo de FEVI y el reingreso precoz.

La proporción de varones con FEVI intermedia que sufrieron reingreso precoz (25%) fue significativamente superior a la de varones con FEVI preservada (8,3%).

Los demás análisis de la variable “reingreso precoz” no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

### **REINGRESO TARDÍO**

Se produjo reingreso tardío en el 34,8% de la muestra. Del grupo de FEVI reducida se produjo en el 34,5%, de FEVI intermedia en el 33,3%, y del grupo de FEVI preservada en el 35,4%. Estas diferencias no se consideran estadísticamente significativas.

No hay correlación entre el grupo de FEVI y la variable reingreso tardío.

Los demás análisis de la variable “reingreso tardío” no son estadísticamente significativos.

### **REINGRESO TOTAL**

De los 253 pacientes de la muestra se produjo el reingreso (precoz o tardío) en un 45,8%.

De los pacientes con FEVI reducida reingresaron en algún momento del estudio el 47,3%, con FEVI intermedia el 49%, y con FEVI preservada el 44,2%. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

No se halla correlación entre los reingresos y el grupo de FEVI.

Las demás comparaciones de la variable no muestran diferencias estadísticamente significativas.

### **REINGRESO O MORTALIDAD**

El 54,5% sufrieron alguno o ambos eventos durante el periodo de seguimiento. Del grupo de FEVI reducida fue en el 56,4%, del grupo de intermedia en el 58,8%, y del grupo de preservada en el 52,4%. Las diferencias no son estadísticamente significativas.

No hay correlación entre la variable “reingreso o mortalidad” y el grupo de FEVI.

No hay significación estadística en los demás análisis de esta variable.

### REINGRESO Y MORTALIDAD

Un 9,9% de los pacientes reingresaron y fallecieron durante el estudio. En el grupo de FEVI reducida esto sucedió en el 16,4%, en el de intermedia en el 13,7% y en el de preservada en el 6,1%. Estas diferencias entre los tres grupos no son estadísticamente significativas.

La comparación del grupo de varones de FEVI intermedia con el grupo de varones de FEVI preservada (excluyendo la reducida del análisis) arroja una proporción significativamente mayor en el primer grupo respecto al segundo (18,8% frente a 5,6%)

Realizando el análisis de correlación se concluye que hay correlación negativa débil entre los valores de FEVI y la asociación de mortalidad y reingreso (valor -0,144 en el test Tau-b de Kendall, resultado estadísticamente significativo con  $p=0,027$ ).

Al comparar esta asociación de eventos para el grupo de FEVI <50% con el grupo de FEVI  $\geq 50\%$  obtenemos que en el primer grupo se produjo en el 15,1% de los pacientes y en el segundo en el 6,1%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,018$ ). Al realizar este mismo análisis estratificado por sexos, la significación solo se mantiene para los varones (16,2% en FEVI <50% frente a 5,6% en FEVI  $\geq 50\%$ ,  $p=0,042$ ), y se pierde para mujeres (13,2% en FEVI <50% frente a 6,7% en FEVI  $\geq 50\%$ ,  $p=0,251$ ).

En la estratificación por edades se observa que en el grupo de mayores de 80 años la incidencia de mortalidad y reingreso juntos es significativamente mayor ( $p=0,047$ ) en el grupo de FEVI <40% (18,8%) respecto al grupo de FEVI  $\geq 40\%$  (7,2%).

REINGRESO Y MORTALIDAD			
	FEVI reducida	FEVI intermedia	FEVI preservada
	16,4%	13,7%	6,1%
Hombres	13,9%	<b>18,8%</b>	<b>5,6%</b>
Mujeres	21,1%	5,3%	6,7%
Segunda edad	0%	0%	0%
Tercera edad	16,7%	20%	7,1%
Cuarta edad	18,8%	10,7%	6,2%

	<b>15,1%</b>	<b>6,1%</b>
Hombres	<b>16,2%</b>	<b>5,6%</b>
Mujeres	13,2%	6,7%
Segunda edad	0%	0%
Tercera edad	18,4%	7,1%
Cuarta edad	<b>15%</b>	<b>6,2%</b>
	16,4%	8,1%
Hombres	13,9%	9,6%
Mujeres	21,1%	6,4%
Segunda edad	0%	0%
Tercera edad	16,7%	11,3%
Cuarta edad	<b>18,8%</b>	<b>7,2%</b>

Tabla 7: análisis estadístico del evento combinado mortalidad y reingreso

#### MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Un evento cardiovascular fue la causa del 74,5% de los fallecimientos de la muestra, representando el 85,7% en el grupo de FEVI reducida, el 58,3% en el de FEVI intermedia y el 76,2% en el de FEVI preservada. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

El análisis de correlación no muestra resultados estadísticamente significativos.

Sí son estadísticamente significativas las diferencias entre la proporción de causa cardiovascular entre los exitus en varones con FEVI intermedia (50%) respecto a los varones con FEVI preservada (100%).

También hay diferencias significativas entre el grupo de la tercera edad de FEVI reducida (66,7%) frente al grupo de tercera edad de FEVI intermedia (33,3%).

#### DÍAS DE SUPERVIVENCIA

Los pacientes que fallecieron sobrevivieron una media de 184,06 días desde la fecha de inclusión en el estudio. La media en el grupo de FEVI reducida fue de 153,07 días, en el grupo de intermedia de 189 días, y en el grupo de preservada de 201,90 días. Estas diferencias no son estadísticamente significativas, y tampoco los demás análisis de la variable.



Análisis comparativo del pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección en rango intermedio

	FEVI reducida		FEVI intermedia		FEVI preservada		Todos	
	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO
<b>Exitus</b>	25,5%	74,5%	23,5%	76,5%	14,3%	85,7%	18,6%	81,4%
<b>Reingreso precoz</b>	12,7%	87,3%	15,7%	84,3%	8,8%	91,2%	11,1%	88,9%
<b>Reingreso tardío</b>	34,5%	65,5%	33,3%	66,7%	35,4%	64,6%	34,8%	65,2%
<b>Reingreso total</b>	47,3%	52,7%	49%	51%	44,2%	55,8%	45,8%	54,2%
<b>Reingreso o mortalidad</b>	56,4%	43,6%	58,8%	41,2%	52,4%	47,6%	54,5%	45,5%
<b>Reingreso y mortalidad</b>	16,4%	83,6%	13,7%	86,3%	6,1%	93,9%	9,9%	90,1%
<b>Causa cardiovascular del exitus</b>	85,7%	14,3%	58,3%	41,7%	76,2%	23,8%	74,5%	25,5%

Tabla 8: análisis estadístico de eventos por grupos de fracción de eyección

## 6. DISCUSIÓN

Una de las bases en la que radica la importancia del estudio de la insuficiencia cardiaca es su prevalencia en la población general y especialmente en la población de más edad, que cada vez supone una mayor proporción debido al aumento de la esperanza de vida. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca va en aumento y por ello el estudio de esta patología es de gran interés y utilidad clínica.

El estudio de la insuficiencia cardiaca en base a su fracción de eyección se fundamenta en su aplicación en el tratamiento y pronóstico de los pacientes. Diferenciar la FEVI intermedia se justifica por ser una proporción considerable de los pacientes con insuficiencia cardiaca. En este estudio un 20,1% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca tenía un valor de FEVI correspondiente a este grupo, cifra similar a los demás estudios (13%-23,4%)<sup>12,13,15,16,17,18,19</sup>.

En este estudio la mayor parte de la población pertenece a la cuarta edad (el 62,1%), siendo ligeramente superior el número de hombres que el de mujeres, datos congruentes con la bibliografía, que evidencia que la insuficiencia cardiaca es una patología asociada al envejecimiento y con una prevalencia mayor en varones<sup>3,10,20</sup>.

La FEVI intermedia es más prevalente en varones y en el grupo de edad de 65 a 79 años, aunque las diferencias son pequeñas y variables según el estudio consultado<sup>16,19,20</sup>. La FEVI preservada se relaciona con el sexo femenino y una mayor edad y por el contrario la FEVI reducida se relaciona con el sexo masculino y menor edad. Estos datos son congruentes con los publicados en importantes guías como la de la ESC y la AHA<sup>8,10</sup>.

La mortalidad al año por cualquier causa en la muestra completa ha sido del 18,6%. Según la Sociedad Española de Cardiología la mortalidad al año en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca es del 17%<sup>3</sup>, aunque es muy diferente entre estudios<sup>13,19</sup>.

Al analizar la mortalidad por grupos se observa que es mayor conforme se reduce el valor de la FEVI, pero las diferencias no se consideran significativas. Sin embargo, al comparar el grupo de preservada con los otros dos grupos en conjunto las diferencias sí son significativas, lo que permite deducir que la mortalidad de la FEVI intermedia se asemeja más a la de FEVI reducida y ambas son superiores a la de FEVI preservada.

La correlación negativa entre la FEVI y la mortalidad es significativa, sin embargo un valor tan cercano a 0 (-0,124) se puede interpretar como que no hay correlación o esta es tan débil que es poco probable que produzca diferencias relevantes.

Pese a que los resultados de los test de contraste de hipótesis muestran que la mortalidad entre los tres grupos no es significativamente diferente, lo cierto es que la tasa de mortalidad es ascendente conforme se reduce el valor de la FEVI. Esto unido a los resultados débiles del análisis de correlación nos puede hacer pensar que quizá haya diferencias, pero una muestra de 253 pacientes sea insuficiente para detectarlas.

La integración de los resultados con los demás estudios es complicada debido a las disparidades. En algunos estudios las diferencias halladas no son estadísticamente significativas, como en los realizados por Gómez-Otero et al<sup>16</sup>, pero otras publicaciones concluyen que la mortalidad de la intermedia se acerca más a la FEVI preservada, como los realizados por Cheng et al o Tsuji et al<sup>13,18</sup>. Como conclusión, el valor de la fracción de eyección intermedia como predictor de mortalidad aislado es escaso, al menos en un seguimiento en un año. El estudio realizado por Rickenbacher et al, con un seguimiento de 794 días, tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad<sup>17</sup>. No se dispone de estudios con mayor seguimiento temporal.

Al comparar los días de supervivencia al año entre los tres grupos se puede observar que se reducen paralelamente al valor de la FEVI (201,9 días de media el grupo FE<sub>p</sub>, 189 días el grupo FE<sub>m</sub> y 153,07 días el grupo FE<sub>r</sub>), pero estas diferencias no alcanzan la significación estadística, quizá debido a una insuficiente potencia de la muestra. En los estudios que se analiza independientemente el grupo de FEVI moderada no se incluye este resultado, por lo que no es posible compararlo. Estudios que comparan los clásicos grupos de FEVI preservada y FEVI reducida (sin considerar la intermedia), hallan una supervivencia al año superior para FEVI preservada que para reducida<sup>21,21</sup>, como sucede en nuestro estudio.

La mayoría de las muertes de los pacientes de la muestra se produjeron por causa cardiovascular (el 74,5%), pero sin diferencias entre los tres grupos. El análisis de los subgrupos se vio dificultado por la escasa frecuencia de los eventos, además de que algunos de los fallecimientos se produjeron en domicilio o no consta causa de la muerte en un informe, por lo que la causa de la muerte de estos pacientes se ha considerado como "otras causas" (es decir, causa no cardiovascular), sin poder descartar que fueran causas cardiovasculares.

Hay poca literatura publicada respecto a la mortalidad de causa cardiovascular en el grupo de FEVI intermedia, y los resultados son algo contradictorios: o no se encuentran diferencias entre la mortalidad por distintas causas, como en el estudio de Gómez-Otero et al<sup>16</sup>, o bien hallan un riesgo de muerte por causa cardiovascular inferior en el grupo de FEVI

preservada respecto a los grupos de FEVI intermedia y reducida, y equiparable entre estos dos últimos, como en el estudio de Pascual-Figal et al<sup>23</sup>.

En el análisis de reingresos solo se consideró significativa la diferencia de reingreso precoz entre FEVI intermedia y FEVI preservada en varones, pero es poco probable que este dato sirva como factor pronóstico, ya que las frecuencias fueron muy bajas y los pacientes con FEVI reducida ingresaron precozmente con menor frecuencia que los pacientes con FEVI intermedia. Una posible explicación a esta diferencia es el seguimiento en consulta: fue mayor la asistencia a la consulta por parte del grupo de FEVI intermedia (74,4%) que del grupo de FEVI preservada (56,3%), por lo que quizás un mejor control ambulatorio redujo el número de reingresos. Esta diferencia en la asistencia a consulta podría estar condicionada por diferencias en la sintomatología de los pacientes (mayor gravedad se asocia con mayor dificultad para desplazarse a consulta, o bien a una mayor percepción de enfermedad y por tanto participación activa en su enfermedad), por tanto este sesgo puede haber condicionado los resultados.

No hay diferencias en cuanto a reingresos tardíos ni reingreso en general, tampoco en el análisis de subgrupos. En este estudio no se ha estudiado si ha habido diferencias entre el número total de reingresos entre los grupos, ni los reingresos de causa cardiovascular por separado.

El porcentaje de pacientes que sufrieron cualquier evento adverso (considerando reingreso o mortalidad) no es diferente entre grupos de FEVI, pero el análisis de los que sufrieron ambos sí es interesante. El grupo de FEVI intermedia se asemeja más al de FEVI reducida en cuanto a los pacientes que sufrieron ambos eventos, mostrando mayor incidencia respecto a los de preservada, especialmente en los varones. Esta diferencia por sexos podría deberse al hecho de que la FEVI reducida es más prevalente en hombres que en mujeres y ello haya permitido hallar la significación estadística solo en este grupo. No se ha publicado esta estratificación en otros estudios, por lo tanto no se puede comparar el resultado.

En el subgrupo de la cuarta edad es en el que más claro se ve el aumento de incidencia de ambos eventos conforme se reduce la FEVI, mostrando el grupo de FEVI 40-49% un valor intermedio entre los otros dos, y en el único grupo en el que la diferencia presenta significación estadística. Esto puede deberse a que al ser el grupo mayoritario el número de eventos ha permitido hallar la diferencia, mientras que en otros este número no haya sido suficiente (no falleció ningún paciente de la segunda edad, fallecieron 15 pacientes de la tercera edad, que supone un 18,8% del grupo, y 32 de la cuarta edad, que supone un 20,4% del grupo). Las diferencias no se presentan al aplicar el test de Chi-cuadrado entre los tres grupos, pero sí al

realizar agrupaciones (tanto al comparar FEr junto con FEm frente a FEp como al comparar FEr frente a FEm junto a FEp), de lo que se podría deducir que el grupo de fracción de eyección intermedia presenta características intermedias entre los otros dos y solo se halla la significación estadística en las agrupaciones por ser mayor el número de eventos en cada grupo de esta manera.

Hay una correlación negativa débil significativa (-0,144) entre la incidencia de ambos eventos entre los tres grupos y el valor de la fracción de eyección, similar a la hallada para la mortalidad.

Estos resultados parecen sobre todo debidos a la variable exitus, que es en la que se ha hallado diferencias entre los grupos, y no a la variable reingreso, que no mostró diferencias.

A la vista de los resultados, son necesarias amplias muestras y largos seguimientos temporales sobre estos pacientes antes de decidir la implicación pronóstica de la FEVI intermedia.

## **7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- ✓ Durante el estudio un porcentaje de pacientes no completaron el plan de seguimiento en la consulta de Insuficiencia Cardiaca, y este porcentaje es diferente entre los grupos de FEVI. Puede que este seguimiento haya influido en las variables desenlace.
- ✓ Al finalizar el seguimiento no se ha realizado un nuevo ecocardiograma a los pacientes. El valor de la FEVI es dinámico, y hay autores que consideran el grupo de FEVI intermedia una transición entre los otros dos grupos, siendo diferente el pronóstico según a cuál evolucionen a lo largo del tiempo<sup>18</sup>.
- ✓ Se trata de un estudio retrospectivo, con lo que el riesgo de la presencia de sesgos es mayor.
- ✓ Los pacientes incluidos en este estudio son pacientes que requirieron al menos un ingreso hospitalario debido a descompensación de su insuficiencia cardiaca, por lo que presentan mayor gravedad que los pacientes ambulatorios (La ESC estima una mortalidad de los hospitalizados es del 17% y de los ambulatorios del 7%)<sup>3</sup>. Los resultados, por tanto, no son extrapolables a los pacientes ambulatorios.
- ✓ Todos los pacientes incluidos en este estudio proceden del mismo hospital, por lo tanto estos pacientes pueden no ser representativos de los pacientes de otros hospitales.
- ✓ Un seguimiento más a largo plazo podría permitir una mejor valoración del pronóstico de estos pacientes.
- ✓ No se ha tenido en cuenta el tratamiento aplicado a cada paciente.
- ✓ Un mayor número de pacientes podría permitir hallar mayores diferencias y realizar otros análisis de subgrupos.

## 8. CONCLUSIONES

- ✓ Los pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo intermedia y reducida tienen una mortalidad al año superior a la de los pacientes con FEVI preservada.
- ✓ No hay diferencias entre mortalidad cardiovascular entre los grupos.
- ✓ El riesgo de reingreso (precoz o tardío) al año no se ve influido por el grupo de FEVI al que pertenezcan los pacientes.
- ✓ Los pacientes con FEVI reducida e intermedia sufren el evento combinado mortalidad y reingreso con mayor frecuencia que los pacientes con FEVI preservada.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Laso FJ. Insuficiencia circulatoria. En: Laso FJ. Introducción a la medicina clínica. 2a ed. España: Elsevier Masson; 2010. p. 199-209.
2. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. España: Eurostat; 1945 [actualizado 2017; citado 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
3. Sionis A, Manito N, Bueno H, Coca A, Díaz B, González JR, et al. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2016;69:1119-25.
4. Sayago-Silva I, Gacía-López F, Segovia, Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. Rev Esp Cardiol. 2013;66:649-56.
5. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardiaca crónica sintomática en España. Rev Esp Cardiol. 2014;67:643-50.
6. Mann DL. Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de Medicina Interna. Vol 2. 18a ed. España: McGraw-Hill; 2012. p. 1443-55.
7. Roig E. Insuficiencia cardiaca. En: Rozman C. Farreras-Rozman Medicina Interna. 17a ed. M interna Farreras Rozman. Ed 17a. España: Elsevier; 2012. p. 414-23.
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008;10:933-89.
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65:938.e1-59.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128:e240-327.
11. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, 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;4:464-72.
12. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Darling CE, et al. Magnitude of prognostic factors associated with 1-year mortality after hospital discharge for acute decompensated heart failure based on ejection fraction findings. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002303.
  13. 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;168:721-30.
  14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guideline and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-663.
  15. Lam CS, Teng TH, Understanding heart failure with mid-range ejection fraction. *JACC: Heart Failure.* 2016;4:473-6.
  16. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela A, Seijas J, Pascual-Figal DA, Delgado J, et al. La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:338-46.
  17. Richenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017. DOI: 10.1002/ejhf.798.
  18. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Abe R, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017. DOI: 10.1002/ejhf.807.
  19. Zhou HB, An DQ, Zhan Q, Liu ZH, Hua JH, Lai WY, et al. A retrospective analysis of clinical characteristics and outcomes of heart failure patients with different left ventricular ejection fractions. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.04.003.
  20. Neil R. Pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada. ¿Es el mismo que con fracción de eyección baja? *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:646-8.

21. Carlsen CM, Bay M, Kirk V, Gøtze JP, Køber L, Nielsen OW. Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:240-7.
22. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-9.
23. 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.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1: ABREVIATURAS

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

FE: fracción de eyección

FEr: fracción de eyección reducida

FE<sub>m</sub>: fracción de eyección en rango medio

FE<sub>c</sub>: fracción de eyección conservada

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

AHA: American Heart Association

IC: insuficiencia cardíaca

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

ADH: hormona antidiurética

BNP: Péptido natriurético cerebral

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal

ECG: electrocardiograma

IECA: Inhibidores de la Enzima Conversora de la Angiotensina

ARA-II: Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II

DAI: Desfibrilador automático implantable

NYHA: New York Heart Association

AI: Aurícula izquierda

VD: Ventrículo Derecho

ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

## **ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO: REGISTRO RICA**

### **¿Qué es el Registro RICA?**

El Registro RICA es una iniciativa del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Medicina Interna para profundizar en el conocimiento de la insuficiencia cardiaca en nuestro país.

### **¿Cuáles son sus objetivos?**

Reunir el mayor número de datos de pacientes que ingresen por IC descompensada en los servicios de Medicina Interna participantes en toda España. Su objetivo es construir una base de datos amplia y de calidad que permita conocer mejor cómo es, por qué se produce, cómo tratamos y cómo podemos mejorar a nuestros pacientes con IC.

### **¿En qué consiste mi participación?**

La decisión de autorizar a su médico a añadir sus datos en el Registro es libre y voluntaria.

Si accede a participar, los datos correspondientes a su enfermedad se volcarán en un Registro nacional, que es anónimo, de modo que se preserve en todo momento su identidad, que solo es conocida por su propio médico.

La participación en el Registro no supone la realización de pruebas complementarias, ni de tratamientos distintos a los que se requieren para diagnosticar y tratar su insuficiencia cardiaca.

Su médico le revisará, al menos, a los 3 meses y al año del alta hospitalaria, y todas aquellas otras ocasiones que sean requeridas en función de la evolución.

### **¿Qué ocurre si me niego a participar?**

Nada. El seguimiento de su enfermedad seguirá el curso habitual establecido en su centro.

El/la facultativo responsable (firma abajo) me ha explicado en qué consiste el Registro RICA, me ha entregado el documento, lo comprendo y acepto voluntariamente, sin coacción, participar en el Registro RICA.

Zaragoza, a.....de..... de.....

Fdo.:

Fdo.:

### **ANEXO 3: ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD**

D/Dña: Eva María Salas Trigo con DNI 73002570H domiciliado en, c/Miguel Labordeta 11, 2 I, Zaragoza dependiente de la institución Facultad de Medicina de Zaragoza con título de proyecto "Análisis comparativo del pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del 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

Firma de la Dirección:

Firma del Solicitante: