



**Universidad**  
Zaragoza

## **Trabajo Fin de Grado**

**PREDICTORES DE MORTALIDAD TEMPRANA Y A LARGO PLAZO EN  
INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA**

**SHORT-TERM AND LONG-TERM MORTALITY PREDICTORS IN ACUTE  
HEART FAILURE.**

**Autor/es**

Amelia Campos Sáenz de Santa M<sup>a</sup>

**Director/es**

Juan Ignacio Pérez Calvo

Jorge Rubio Gracia

**Facultad de Medicina**

**Curso 2020/2021**



**Facultad de Medicina**  
**Universidad Zaragoza**

**RESUMEN:** La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo que afecta a millones de personas mundialmente. La mortalidad durante el ingreso o tras un episodio de descompensación por IC es inaceptablemente alta. El estudio de factores que predicen la mortalidad en el ingreso en fases precoces pueden ayudar a reducirla mediante la implementación de medidas terapéuticas y esquemas de seguimiento más ajustados. El objetivo de este estudio fue determinar el perfil epidemiológico, clínico, analítico y ecocardiográfico de los pacientes que fallecen en diferentes periodos de tiempo con respecto a un ingreso hospitalario.

*Material y métodos:* Análisis observacional retrospectivo de 705 pacientes ingresados en servicio de Medicina Interna de un hospital terciario, siendo 347 fallecidos durante el ingreso y 358 pacientes en seguimiento seleccionados durante el mismo intervalo de tiempo. Se estudia la mortalidad en diferentes periodos: en el ingreso, al año y a los cinco años de seguimiento.

*Resultados:* En el análisis final se incluyeron 705 pacientes. La edad y el tratamiento diurético intensivo se han relacionado con mayor mortalidad en todos los periodos de seguimiento. Los predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria son el IMC elevado (IC 95%  $p < 0,001$ ), la creatinina aumentada ( $p < 0,001$ ), el NT-proBNP incrementado ( $p < 0,001$ ) y los antecedentes de insuficiencia renal crónica ( $p = 0,003$ ). La prescripción de IECA/ARAII/ARNI ( $p < 0,001$ ), anticoagulantes ( $p = 0,001$ ) y antiagregantes ( $p = 0,025$ ) se asoció con menor mortalidad intrahospitalaria. La mortalidad a un año se asoció a la hiponatremia ( $p = 0,016$ ), hipopotasemia ( $p = 0,012$ ), elevación de creatinina ( $p = 0,014$ ) y NT-proBNP ( $p = 0,006$ ). La mortalidad a 5 años fue menor entre las mujeres ( $p = 0,021$ ) y mayor concentración de hemoglobina ( $p = 0,03$ ).

*Conclusiones:* El tratamiento farmacológico basado en la evidencia de la IC protege frente a la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a largo plazo. La dosis de diurético utilizado es un factor predictor de mortalidad a corto y largo plazo; falleciendo antes los pacientes que precisaron mayores dosis. La creatinina como marcador de la insuficiencia renal crónica y el NTproBNP se asocian a mayor mortalidad a corto plazo. El género femenino y la hemoglobina elevada se relacionan con una mayor supervivencia a largo plazo.

**ABSTRACT:** Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that affects millions of people worldwide. The mortality during admission or after an episode of decompensation due to HF is unacceptably high. The study of factors that predict mortality on admission or in the early stages could help to reduce it through the implementation of therapeutic measures and tighter follow-up schemes. The aim of this study was to determine the epidemiological, clinical, analytical and echocardiographic profile of patients who die in different periods of time.

*Material and methods:* Retrospective, observational analysis of 705 patients admitted at the Internal Medicine ward of a tertiary teaching Hospital, 347 of whom died during admission and 358 followed up in outpatient consultations. Mortality is studied in different periods: on admission, at one year and at five years of follow-up.

*Results:* In the final analysis 705 patients were included. Age and intensive diuretic treatment have been associated with higher mortality in all follow-up periods. The variables identified as independent predictors of in-hospital mortality are higher BMI ( $p < 0.001$ ), elevated creatinine ( $p < 0.001$ ), elevated NT-proBNP values ( $p < 0.001$ ) and a history of chronic renal failure ( $p = 0.003$ ). The use of ACEI / AIIIRA / ARNI ( $p < 0.001$ ), anticoagulants ( $p = 0.001$ ) and antiagregants ( $p = 0.025$ ) were associated with lower in-hospital mortality. The one-year mortality analysis reveals hyponatremia ( $p = 0.016$ ), hypokalemia ( $p = 0.012$ ), elevated creatinine ( $p = 0.014$ ) and NT-proBNP ( $p = 0.006$ ) as independent predictors. Finally, when analyzing long-term mortality in the 5-year follow-up, female gender ( $p = 0.021$ ) and elevated hemoglobin values ( $p = 0.03$ ) were associated with longer long-term survival

*Conclusions:* The evidence-based pharmacological treatment of HF protects against in-hospital mortality and influences long-term mortality. The dose of diuretic used is a predictor of mortality in the short and long term; patients with higher doses died earlier. Creatinine as a marker of chronic renal failure and NTproBNP are associated with higher short-term mortality. Female gender and elevated hemoglobin are associated with longer long-term survival.

### **Palabras clave/abreviaturas**

IC: Insuficiencia cardiaca.

IMC: Índice Masa Corporal

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

NTproBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral.

### **Listado de tablas**

Tabla 1. Resultados de la mortalidad de la IC en diferentes registros.

Tabla 2. Características clínicas basales al ingreso del total de pacientes y distribuidos en fallecidos y vivos.

Tabla 3. Distribución de la FEVI clasificada como preservada, intermedia o deprimida.

Tabla 4. Distribución de la FEVI clasificada como preservada y deprimida.

Tabla 5. Análisis de regresión mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 6. Análisis de regresión mortalidad al año en pacientes en seguimiento.

Tabla 7. Análisis de regresión mortalidad a los cinco años en pacientes en seguimiento.

Tabla 8. Características clínicas del total de fallecidos, distribuidos por muerte intrahospitalaria y mortalidad a cinco años.

Tabla 9. Características clínicas del total de fallecidos, distribuidos por muerte intrahospitalaria y mortalidad a cinco años.

Tabla 10. Resultados mortalidad diferentes registros junto con este estudio.

### **Listado de figuras**

Figura 1. Evolución habitual del paciente con IC.

Figura 2. Distribución de las comorbilidades del total de pacientes.

Figura 3. Comorbilidades distribuido por subgrupos de pacientes.

Figura 4. Tratamiento farmacológico distribuido por subgrupos de pacientes.

Figura 5. Curva de mortalidad en forma de "U" en función de los niveles de sodio séricos.

Figura 6. Evolución pacientes vivos en diferentes periodos de seguimiento.

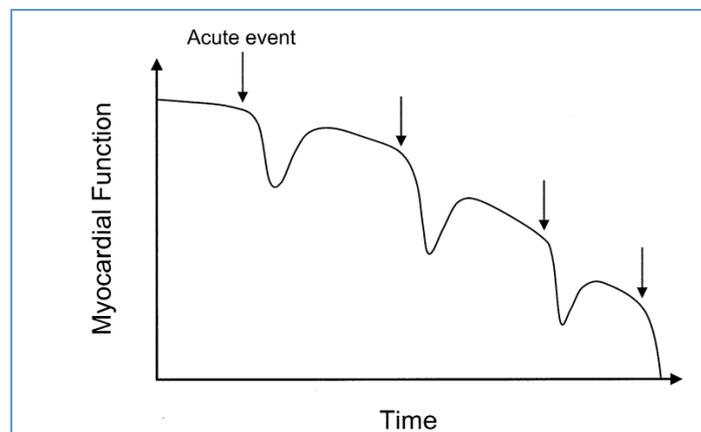
## Índice

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<i>Antecedentes y justificación .....</i>	<i>1</i>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>6</b>
<i>Criterios inclusión .....</i>	<i>7</i>
<i>Análisis estadístico .....</i>	<i>7</i>
<i>Aspectos éticos.....</i>	<i>9</i>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
<i>Análisis descriptivo y contraste de hipótesis .....</i>	<i>10</i>
Demografía .....	10
Comorbilidades .....	10
Valores analíticos .....	11
Tratamiento farmacológico.....	11
Fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVI) .....	14
<i>Análisis de regresión univariante y multivariante .....</i>	<i>16</i>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>31</b>

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes y justificación

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo resultado de una alteración estructural o funcional a nivel del corazón, que condiciona una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en esfuerzo. Se trata de una enfermedad crónica con periodos de descompensación que requieren tratamiento médico. Sin embargo, también puede presentarse de forma aguda en horas o minutos, en forma de edema pulmonar agudo o, incluso, de shock cardiogénico<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Evolución habitual del paciente con IC<sup>2</sup>.

Como consecuencia del aumento significativo y progresivo de la esperanza de vida, que se traduce en una población cada vez más envejecida, el número de casos de IC ha aumentado progresivamente ocasionando mayor número de ingresos<sup>3</sup>. En países desarrollados es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, suponiendo el 3% del total de ingresos, y su porcentaje se incrementa cada año<sup>4</sup>. Su prevalencia estimada es del 10% en mayores de 70 años. Aunque con los métodos terapéuticos actuales la supervivencia de los pacientes con IC está aumentando, la incidencia de nuevos casos no disminuyen. El aumento continuo de la esperanza de vida y la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares está contribuyendo a la progresión de la incidencia de esta patología<sup>5,6</sup>.

Los pacientes en fase estable puede presentar de forma asintomática algunas factores que son precursores de IC. El reconocimiento de estos precursores es de gran importancia dado que están relacionados con un peor pronóstico, y comenzar el tratamiento en etapas precoces puede reducir su mortalidad.

Diferentes registros a gran escala han proporcionado evidencia epidemiológica sobre la IC. El registro ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) y ALARM-HF (*Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment*) son los más relevantes llevados a cabo en Estados Unidos. En Europa, disponemos de la EHFS (*EuroHeart Failure Survey*) y el ESC-HF Pilot (*European Society of Cardiology-Heart Failure Pilot registry*).

Los resultados que proporcionan muestran que la mortalidad intrahospitalaria oscila entre el 4 y el 7%, la mortalidad a 60-90 días entre el 7 y el 11% y la tasa de rehospitalizaciones a 60-90 días del 25 al 30%. Además, el registro ADHERE describe que la mortalidad en el año siguiente al alta se sitúa en torno al 36%. En la Tabla 1 se muestran los resultados de los diferentes registros a gran escala.

**Tabla 1:** Resultados de la mortalidad de la IC en diferentes registros<sup>7</sup>.

	ADHERE	OPTIMIZE-HF	EHFS I	EHFS II	ESC-HF Pilot (grupo de ICA)	ALARM-HF
<b>Pacientes (n)</b>	105.388	48.612	11.327	3.580	1.892	4.953
<b>Mortalidad hospitalaria (%)</b>	4,0	4,0	6,9	6,7	3,8	11,0
<b>Estancia hospital, mediana, días</b>	4	4	11	9	8	6
<b>Mortalidad a 30-90 días (%)</b>	11,2 (30 días)	9,0 (60-90 días)	6,6 (90 días)			
<b>Mortalidad a 1 año (%)</b>	36					
<b>Reingreso (periodo) (%)</b>	22,1 (30 días) 65,8 (1 año)	30,0 (60-90 días)	24,0 (90 días)			

**ADHERE:** Acute Decompensated Heart Failure National Registry; **AHF:** acute heart failure; **ALARM-HF:** Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment; **EHFS:** Euroheart Failure Survey; **ESC-HF Pilot:** European Society of Cardiology-Heart Failure Pilot registry; **OPTIMIZE-HF:** Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure.

Por lo tanto, aunque la supervivencia ha mejorado en los últimos años, la IC continúa teniendo un mal pronóstico con una mortalidad aproximada del 50% a los 5 años del diagnóstico. Debido a su elevada prevalencia y a su alta tasa de ingresos, reingresos y mortalidad es un problema de salud pública por la sobrecarga asistencial que supone<sup>7</sup>.

A pesar de que los episodios de descompensación de IC se perciben como relativamente benignos, la mortalidad hospitalaria de los pacientes ingresados es superior a la de otras entidades como el síndrome coronario agudo. Lógicamente, las cifras son variables, en dependencia de las características de la muestra estudiada.

En el estudio de Hermida et al.<sup>8</sup>, que analizaron a pacientes ingresados por IC en un servicio de medicina interna, fallecieron el 9,5% de los pacientes en el ingreso índice. El incremento de la mortalidad se relacionó con clases funcionales NYHA III-IV, grado incapacidad física escala Cruz Roja  $\geq 3$ , mayor estancia media hospitalaria y patología previa del SNC, aunque no se halló significación estadística en ningún criterio. Por otra parte, entre los pacientes geriátricos del estudio de Formiga et al.<sup>9</sup> que tenían más edad, más comorbilidades y peor clase funcional, se alcanzó el 11%. En este último estudio, las variables independientemente relacionadas con el aumento del riesgo de muerte intrahospitalaria fueron la insuficiencia renal, la presencia de edema de extremidades inferiores, la baja capacidad funcional e historia previa de IC, siendo las cuatro variables estadísticamente significativas.

Las implicaciones pronósticas de un ingreso por IC van mucho más allá del periodo de hospitalización. En el estudio que analizó en 2002 los ingresos por IC en todos los servicios del Hospital Vall d'Hebron, la mortalidad hospitalaria fue del 6,4%, pero a los 18 meses del alta la mortalidad acumulada había ascendido hasta el 46%. En este trabajo, la edad por encima de 75 años, junto a una la peor clase funcional, la insuficiencia biventricular y las comorbilidades, fueron predictores independientes de muerte a los 18 meses<sup>10</sup>.

Otros autores encontraron que las cifras bajas de presión arterial en el momento del ingreso se relacionan de manera independiente con mayor mortalidad y aumento de los reingresos respecto a los pacientes con cifras de presión arterial más altas<sup>11</sup>.

En las series de pacientes ambulatorios con IC, las tasas de mortalidad son inferiores y varían según las características de cada paciente. Así, en el estudio BADAPIC<sup>12</sup>, la mortalidad fue del 6% tras un seguimiento de  $13 \pm 4$  meses, cifra inferior a las de otros estudios españoles y europeos con mayor seguimiento, que típicamente reflejan tasas de mortalidad de un 20-30%<sup>13</sup>.

La evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es una medida utilizada de manera frecuente en la práctica clínica y obtenida a través del un estudio ecocardiográfico básico. Esta técnica permite clasificar a los pacientes en 3 grupos: IC con FEVI reducida cuando es  $<40\%$ , IC con FEVI intermedia cuando es entre 40-49% e IC con FEVI preservada cuando es  $\geq 50\%$ . La FEVI es útil en el diagnóstico, pronóstico y elección de tratamiento<sup>14</sup>. El reciente estudio publicado por Barge-Caballero y Montero-Fole<sup>15</sup> reveló un incremento del riesgo de muerte por cualquier causa en los pacientes con IC y FEVI preservada e intermedia en comparación con los pacientes con IC y FEVI reducida. La insuficiencia cardíaca fue la causa más frecuente de muerte en los 3 grupos; observándose un mayor peso relativo de la muerte súbita en los pacientes con FEVI reducida mientras que las causas no cardiovasculares de muerte tuvieron un peso relativo mayor en los pacientes con FEVI preservada. Igualmente, en el estudio llevado a cabo por investigadores del registro RICA<sup>16</sup>, se estableció que los pacientes con FEVI preservada tenían menor tasa de muerte súbita y mayor de infecciones como causa de muerte. Las causas de muerte son diferentes en función de su FEVI, siendo los pacientes con FEVI preservada un grupo de paciente con mayor comorbilidad y mortalidad por eventos no cardiovasculares, beneficiándose de un manejo integral por parte de Medicina Interna.

En este estudio pretendemos analizar la existencia de factores asociados con la mortalidad durante el ingreso de pacientes en descompensación de IC o en diferentes momentos del seguimiento ambulatorio. La finalidad última sería ayudar a estratificar el riesgo y organizar el seguimiento de estos pacientes de un modo personalizado.

## HIPOTESIS

La mortalidad de los pacientes con IC está determinada por diferentes factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y ecocardiográficos.

La influencia o el peso de estos factores es diferente en función del periodo de mortalidad que se analice. Los pacientes que fallecen durante el ingreso tienen factores de riesgo identificables diferentes de aquellos que continúan en seguimiento ambulatorio a largo plazo. La identificación de estas características puede facilitar la estratificación del riesgo para implementar medidas personalizadas e individualizadas para mejorar la supervivencia a corto, medio y largo plazo.

## OBJETIVOS

Determinar el perfil epidemiológico, clínico, analítico y ecocardiográfico de los pacientes que fallecen en diferentes periodos de tiempo con respecto a un ingreso hospitalario, que tomamos como ingreso índice.

Las variables a estudiar incluyen:

- **Factores demográficos:** como la edad, género e índice de masa corporal (IMC).
- **Historial médico:** insuficiencia cardíaca previa, fibrilación auricular (FA), hipertensión (HTA), cardiopatía isquémica, enfermedad o insuficiencia renal aguda (ERC o IRC), enfermedad pulmonar crónica (EPOC), diabetes mellitus
- **Signos vitales:** tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), frecuencia cardíaca.
- **Datos laboratorio:** bioquímica elemental, fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).
- **Medicación actual:** IECA, ARAII, Sacubitril Valsartan (ARNI), beta-bloqueantes, diuréticos de asa, antagonistas mineralocorticoides, antiagregantes, anticoagulantes y estatinas.
- **Variables ecocardiográficas:** fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVI) (%), hipertrofia ventricular izquierda, dilatación de la aurícula izquierda e insuficiencia valvular.
- **Fallecimiento** y periodo del fallecimiento. Se estudia la mortalidad durante el ingreso, 1 año después del alta hospitalaria y a los 5 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, de tipo retrospectivo y descriptivo, sin intervención diagnóstica ni terapéutica.

Este proyecto se basa en la creación y análisis de la base de datos de IC del servicio Medicina Interna del Hospital Clínico Zaragoza. De forma confidencial y a través de los registros de historias clínicas e informes médicos al alta, se recogieron datos demográficos de los pacientes así como sus antecedentes clínicos de interés. Previo a ello, se obtuvo la autorización para la realización de proyectos de investigación dentro del sector III Zaragoza; se cumplimentó el acuerdo de confidencialidad y el proyecto recibió el certificado favorable del Comité de Ética de Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) con código: TB-11-2020.

La muestra del estudio se compone de un total de 705 pacientes, de los cuales 347 fallecieron durante el episodio índice, entre los años 2016 y 2019, ambos inclusivos. Para poder realizar el correcto análisis comparativo, se seleccionaron 358 pacientes seguidos en las consultas externas de Medicina Interna durante el mismo intervalo temporal. Los pacientes del primer grupo, aquellos fallecidos en el episodio índice, proceden de una muestra anonimizada de pacientes fallecidos en los años 2016 a 2019, ambos incluidos, que se corresponden con los años en los que se incluyeron el resto de pacientes que continuaron el seguimiento. De este modo las diferencias atribuibles a cambios en las indicaciones terapéuticas derivadas de actualizaciones en las Guías de Práctica Clínica (GPC) se minimizan.

Además, se ha realizado una revisión bibliográfica en Pubmed y Mendeley consultando la metodología y resultados de estudios similares para contrastar nuestros resultados, generar nuevas hipótesis o validar hipótesis previas sobre factores que predicen mortalidad en pacientes con IC.

## Criterios inclusión

La selección de pacientes del registro de mortalidad intrahospitalaria de nuestro estudio se realizó siguiendo los siguientes criterios de inclusión.

- Edad >18 años.
- Motivo alta es igual a: Éxitus.
- El diagnóstico principal al alta, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10-ES), contiene: I50 (Insuficiencia cardiaca), I09.81 (Insuficiencia cardiaca reumática), I97.13 (Insuficiencia cardiaca post-procedimiento), I11.0 (Enfermedad cardiaca hipertensiva con insuficiencia cardiaca), I13.0 (Enfermedad cardiaca y renal crónica hipertensiva con insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica estadios 1 a 4 ó enfermedad renal crónica no especificada), I13.2 (Enfermedad cardiaca y renal crónica hipertensiva con insuficiencia cardiaca y con enfermedad renal crónica en estadio 5 ó con enfermedad renal en estadio terminal)
- La fecha del alta se corresponde a los años 2016, 2017, 2018, 2019.

La selección de pacientes del registro de seguimiento en consultas externas de nuestro estudio se realizó siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

- Edad >18 años.
- Ingreso previo por descompensación de insuficiencia cardiaca.
- Indicación clínica de seguimiento en consultas externas por Medicina Interna.
- Consentimiento informado escrito en aquellos casos en los se requirió estudios adicionales, con la correspondiente aprobación del CEICA.

## Análisis estadístico

En el **análisis descriptivo** de la muestra las variables cualitativas se hallan expresadas en porcentajes y las variables cuantitativas mediante una medida de tendencia central y de dispersión. En función de si la variable cuantitativa sigue una distribución normal (de Gauss), se utiliza la media  $\pm$  desviación típica. Si se trata de una distribución no normal, debido a su distribución asimétrica, se utiliza la mediana como medida de tendencia central junto con el rango intercuartílico como medida de dispersión.

En el **contraste de hipótesis** se han utilizado diferentes test en función de las variables a comparar.

- El contraste hipótesis de las variables cualitativas respecto a dos grupos (pacientes fallecidos y vivos) se ha llevado a cabo mediante el test  $\chi^2$  ( $\chi^2$ ).
- En el caso de las variables cuantitativas, en función de si siguen una distribución normal, se realiza mediante el test paramétrico de la t-Student. Si por el contrario, tienen una distribución no normal, se utiliza el test de Mann-Whitney. La distribución de normalidad se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

El **análisis de regresión** trata de expresar la asociación existente entre la variable dependiente y las variables independientes. Se ha utilizado la regresión logística, debido a que la variable dependiente en nuestro estudio (mortalidad o supervivencia) es cualitativa. Se ha realizado un análisis de regresión **univariante** o simple en el que se estudia la relación de cada variable independiente aislada respecto a la variable dependiente. Además, se ha completado con un análisis de regresión **multivariante** o múltiple, estudiando la relación de varias variables independientes respecto a la variable dependiente al mismo tiempo. En el análisis multivariante se han incluido todas las variables con resultados  $p < 0,10$  en el análisis univariante y las variables ya descritas como pronósticas en la literatura. Se ha realizado a través del método condicional hacia delante.

Para cuantificar el grado de asociación existente entre un factor de riesgo o protector y un evento de interés la medida utilizada es el hazard ratio (HR). El HR es el cociente entre el riesgo que tiene de presentar el evento de interés un sujeto de un grupo respecto a un sujeto del otro grupo, por cada unidad de tiempo.

Para el análisis estadístico detallado previamente se ha utilizado el programa SPSS (versión 26.00), gracias a la licencia otorgada por el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza. La significación estadística se estableció para un valor de  $p < 0,05$  y un intervalo de confianza del 95%.

## Aspectos éticos

De acuerdo con la *declaración Helsinki 2013* el propósito principal de esta investigación médica es comprender las causas, evolución y efecto de la IC mejorando las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. El estudio está sujeto a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los pacientes, proteger su salud y sus derechos individuales como la intimidad y la confidencialidad de la información personal los participantes en la investigación.

Al ser un estudio observacional utilizando datos anonimizados el consentimiento informado del paciente está exento.

Respecto al balance riesgo/beneficio, este estudio tiene finalidad investigadora y docente. Los datos utilizados no han supuesto un consumo de recursos adicional a su propia patología médica, no se pueden derivar perjuicios y el beneficio que puede aportar su análisis redundará en un mejor conocimiento del síndrome y por tanto en una potencial mejoría de su seguimiento.

## RESULTADOS

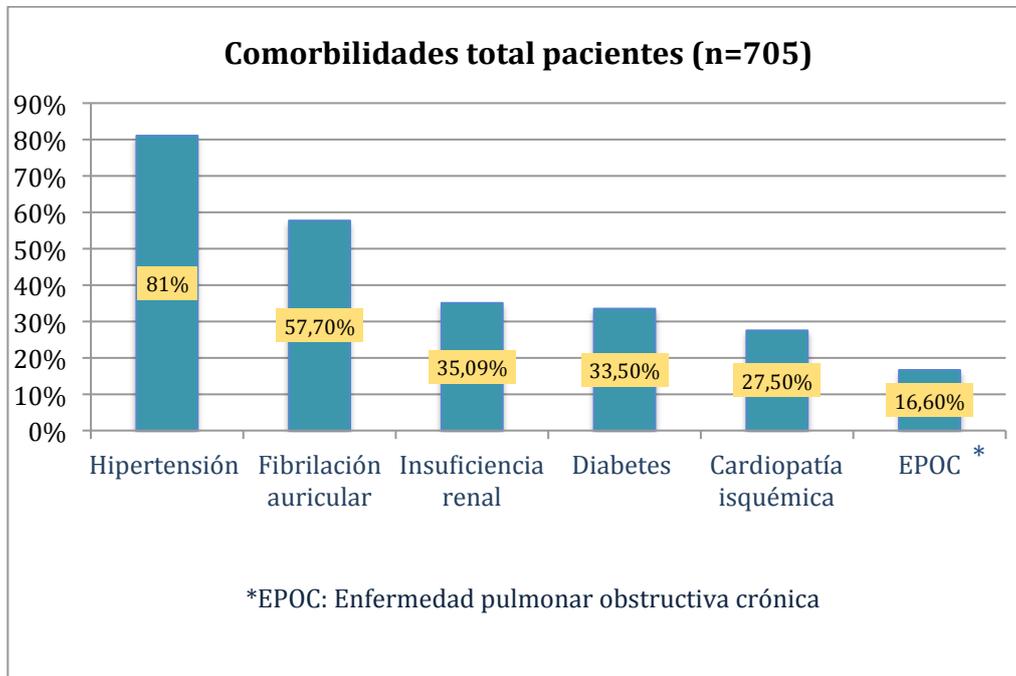
### Análisis descriptivo y contraste de hipótesis

#### Demografía

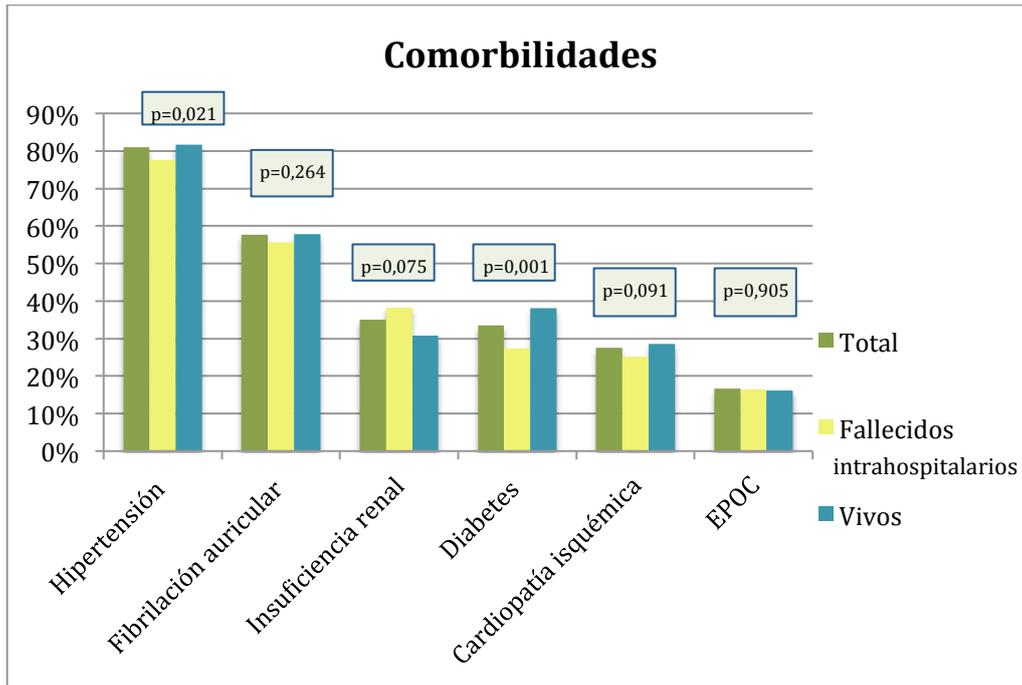
El número total de pacientes a estudio es de 705 pacientes, correspondiendo 347 (49,22%) a pacientes fallecidos durante el ingreso y 358 (50,78%) a pacientes en seguimiento. La media de edad del grupo completo es de 82,56  $\pm$  9,01 años, siendo el 54,2% mujeres. La FEVI media de la muestra es de 52,02%  $\pm$  14,96. El 73,5% de los pacientes fallecidos y el 80% de los supervivientes tenían la FEVI preservada ( $\geq$ 40%). El IMC medio fue de 29,87 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  6,52.

#### Comorbilidades

Destacaron la hipertensión (81%), la fibrilación auricular (57,7%), la insuficiencia renal crónica (FGe CKD-EPI creatinina < 60mL/min) (35%), la diabetes (33,5%), la cardiopatía isquémica (27,5%) y la enfermedad obstructiva crónica (16,6%).



**Figura 2.** Distribución de las comorbilidades del total de pacientes.



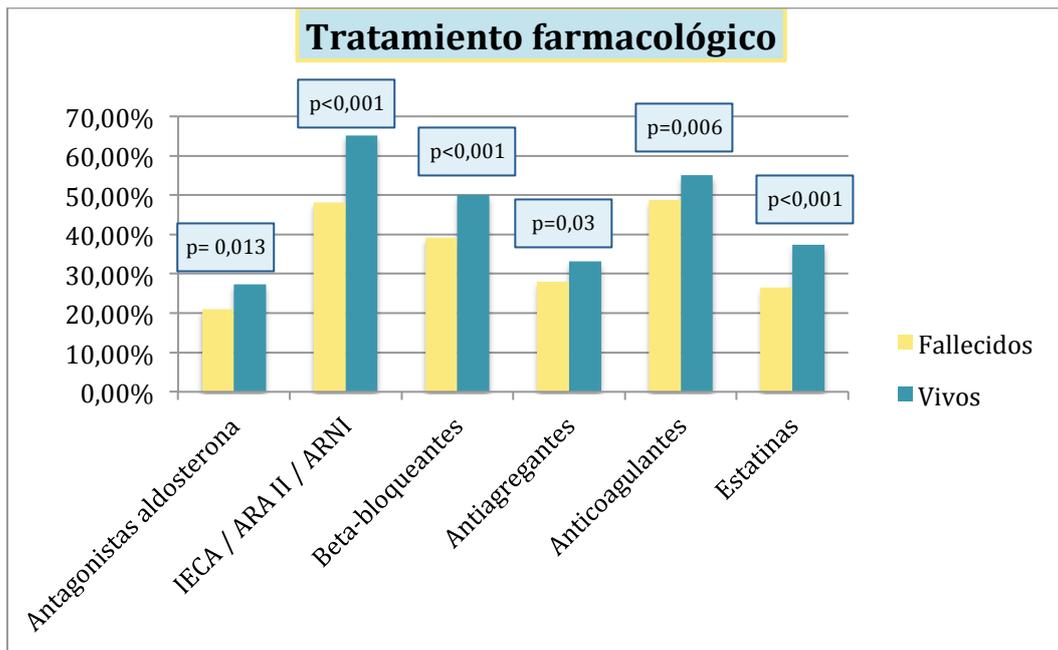
**Figura 3.** Comorbilidades distribuidas por subgrupos de pacientes.

### Valores analíticos

La mediana de creatinina fue superior en el grupo de pacientes fallecidos durante en el ingreso (1,97 mg/dL vs. 1,23mg/dL,  $p < 0,001$ ), así como las concentraciones de sodio (151mEq/L vs 144mEq/L,  $p < 0,001$ ) y potasio (5,8mEq/L vs 4,1 mEq/L,  $p < 0,001$ ) La mediana de las concentraciones de NT-proBNP al ingreso también fueron superiores en el grupo de pacientes que fallecieron durante su hospitalización (20742 pg/ml vs. 5467pg/ml,  $p < 0,001$ ).

### Tratamiento farmacológico

La dosis de diurético que recibían los pacientes que fallecieron en el ingreso fue mayor que la dosis de los pacientes seguidos en consultas (61,56 mg/vs 30,81 mg/día,  $p < 0,001$ ). El tratamiento farmacológico con antagonistas de la aldosterona ( $p = 0,013$ ), IECA/ARAII/ARNI ( $p < 0,001$ ), betabloqueantes ( $p < 0,001$ ), antiagregantes ( $p = 0,030$ ), anticoagulantes ( $p = 0,006$ ) y estatinas ( $p < 0,001$ ) fue mayor en el grupo en seguimiento. En la figura 4 se muestra el tratamiento farmacológico distribuido en función del subgrupo de pacientes.



**Figura 4.** Tratamiento farmacológico distribuido por subgrupos de pacientes.

<b>Tabla 2.</b> Características clínicas basales del total de pacientes, distribuidos por el evento final (fallecidos vs. supervivientes).				
	<b>Global N=705</b>	<b>Muerte intrahospitalaria. N=347 (49,22%).</b>	<b>Supervivientes. N=358 (50,78%)</b>	<b>P valor</b>
<b>Características clínicas basales</b>				
Edad (Años)	82,6 ± 9,0	84,9 ± 8,5	80,3 ± 8,9	<b>&lt;0,001</b>
Género (Mujer)	42,3%	54,2%	52,4%	0,998
FEVI (Preservada:≥45%)	55,2%	68,87%	71,89	0,319
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,9 (7,7)	29,1 (6,6)	28,4 (7,7)	0,273
<b>Comorbilidades</b>				
HTA	81,0%	77,5%	81,6%	<b>0,021</b>
FA previa	57,7%	55,6%	57,8%	0,264
Insuficiencia renal	35,0%	38,3%	30,8%	0,075
Diabetes	33,5%	27,3%	38,1%	<b>0,001</b>
Cardiopatía isquémica	27,4%	25,1%	28,6%	0,091
EPOC	16,6%	16,4%	16,2%	0,905
<b>Datos laboratorio al ingreso</b>				
Creatinina (mg/dL)	1,3 (0,8)	1,68 (1,2)	1,1 (0,6)	<b>&lt;0,001</b>
Natremia (mEq/L)	141 (5)	139 (7)	142 (5)	<b>&lt;0,001</b>
Potasio (mEq/L)	4,5 ± 3,6	5,7 ± 5,3	4,1 ± 0,5	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobina (g/dL)	11,7 ± 2,2	11,3 ± 5,4	12,0 ± 2,0	<b>0,001</b>
NT-proBNP (pg/ml)	5.536 (11.979)	15.020 (26.027)	3.326 (5.348)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tratamiento</b>				
Dosis diurético (mg/día)	40 (45)	80 (65)	30 (20)	<b>&lt;0,001</b>
Antagonistas aldosterona	25,1%	21,04%	27,3%	<b>0,013</b>
IECA / ARA II / ARNI	58,5%	48,1%	65,2%	<b>&lt;0,001</b>
Beta-bloqueantes	46,4%	39,2%	50,0%	<b>&lt;0,001</b>
Antiagregantes	31,8%	28,0%	33,2%	<b>0,030</b>
Anticoagulantes	53,9%	48,7%	55,0%	<b>0,006</b>
Estatinas	33,1%	26,5%	37,3%	<b>&lt;0,001</b>
ARA II: antagonistas receptor angiotensina II; ARNI; antagonistas receptor neprilisina y receptor de la angiotensina; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice Masa Corporal; FEVI: Fracción Eyección Ventrículo Izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: Inhibidores enzima convertidora angiotensina; FA: fibrilación auricular; NT-ProBNP: fragmento animoterminal del péptido natriurético cerebral. Los valores están expresados como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).				

## Fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVI)

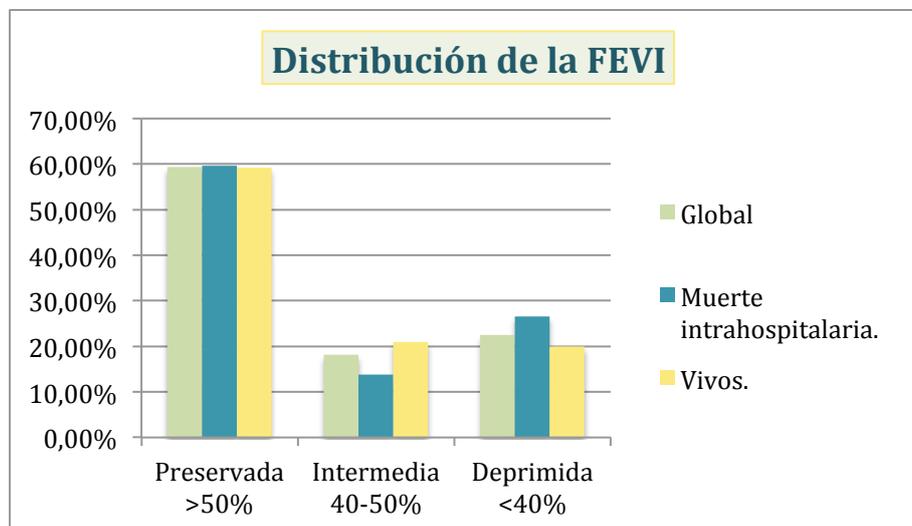
De acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología, la clasificación de los pacientes con IC respecto a su FEVI se divide en tres grupos. La FEVI deprimida corresponde a <40% y la FEVI preservada aquellos >50%. Aquellos pacientes entre 40-50% se encuentran en una zona “gris” que ahora se define como FEVI intermedia. Se trata de un subgrupo que requiere mayores estudios en profundidad sobre sus implicaciones terapéuticas y pronósticas.

En nuestra muestra, hemos decidido llevar a cabo dos clasificaciones. La primera de ellas, dividiendo a los pacientes en los tres grupos explicados anteriormente; y la segunda, clasificándolos sólo en dos grupos, tomando como límite arbitrario 45% para discernir entre FEVI preservada ( $\geq 45\%$ ) y deprimida (<45%).

**Tabla 3.** Distribución FEVI clasificada como preservada, intermedia y deprimida.

	<b>Global N=502</b>	<b>Muerte intrahospitalaria. N=196 (39%).</b>	<b>Supervivientes. N=306 (61%)</b>
<b>Preservada &gt;50%</b>	298 (59,4%)	117 (59,7%)	181 (59,2%)
<b>Intermedia 40-50%</b>	91 (18,1%)	27 (13,8%)	64 (20,9%)
<b>Deprimida &lt;40%</b>	113 (22,5%)	52 (26,5%)	61 (19,9%)

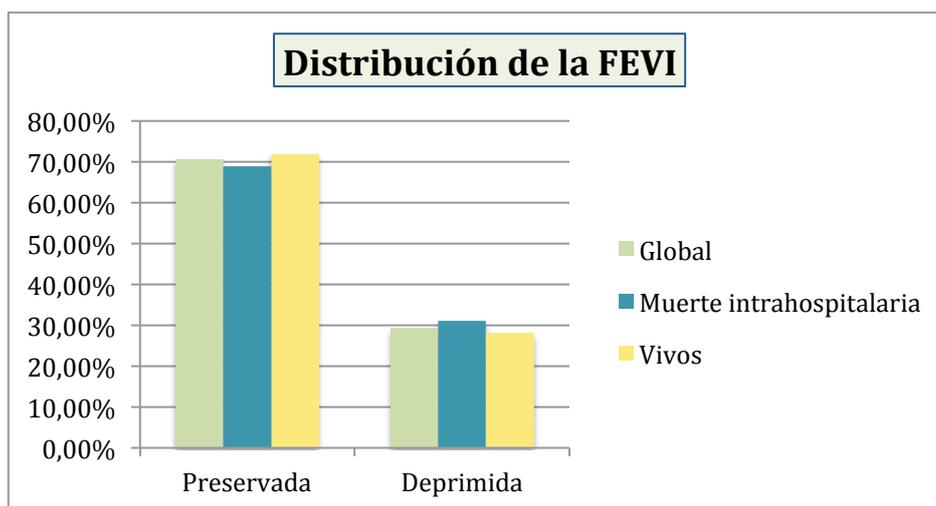
Los pacientes con FEVI preservada suponen un 59,69% en el grupo de fallecidos y un 59,15% en el grupo de vivos. Por otra parte, un 13,77% de los pacientes fallecidos correspondían al grupo de FEVI intermedia; siendo un 20,91% en el grupo de seguimiento ambulatorio. Finalmente, del total de fallecidos un 26,53% tenían FEVI deprimida frente a un 19,93% de los vivos.



**Tabla 4.** Distribución FEVI clasificada como preservada y deprimida.

	<b>Global N=502</b>	<b>Muerte intrahospitalaria. N=196 (39%).</b>	<b>Supervivientes. N=306 (61%)</b>
<b>Preservada <math>\geq 45\%</math></b>	355 (70,7%)	135 (68,9%)	220 (71,9%)
<b>Deprimida <math>&lt; 45\%</math></b>	147 (29,3%)	61 (31,1%)	86 (28,1%)

En relación con la segunda clasificación que hemos planteado, los resultados muestran que el 68,87% de los fallecidos mantenían la FEVI preservada frente al 71,89% de los vivos. Respecto a la FEVI deprimida, el 31,12% los fallecidos correspondían a este grupo frente al 28,10% del grupo en seguimiento.



### **Mortalidad intrahospitalaria.** Tabla 5.

En el análisis de regresión univariante se detectaron como predictores de mortalidad las siguientes variables: la edad (HR: 1,06 [1,03-1,08];  $p < 0,001$ ), el IMC (HR: 4,68 [0,99-21,99];  $p = 0,05$ ), la FEVI (HR: 2,65 [1,07-6,55];  $p = 0,035$ ), el valor del potasio (HR: 4,83 [3,57-6,55];  $p < 0,001$ ), la hemoglobina (HR: 0,91 [0,83-0,99];  $p = 0,032$ ), la creatinina (HR: 5,95 [3,25-15,05];  $p < 0,001$ ), el NT-proBNP (HR: 3,03 [2,02-4,51];  $p < 0,001$ ), la dosis de diurético (HR: 3,32 [2,03-5,16];  $p = 0,015$ ), el uso de antagonistas de la aldosterona (HR: 0,62 [0,97-1,29];  $p = 0,035$ ), IECA/ARAII/ARNI (HR: 0,33 [0,22-0,50];  $p < 0,001$ ), betabloqueantes (HR: 0,62 [0,42-0,93];  $p = 0,02$ ), anticoagulantes (HR: 0,41 [0,24 -0,71];  $p < 0,001$ ) y antiagregantes (HR: 0,43 [0,26 -0,71];  $p < 0,001$ ).

En cuanto al análisis multivariante, tras ajustar el modelo por las variables significativas del análisis univariante ( $p < 0,1$ ) y otras variables clásicas, se identificaron como variables predictoras independientes de mortalidad independiente la edad (HR: 1,16 [1,09-1,23];  $p < 0,001$ ), el IMC (HR: 16,92 [2,98-96,29];  $p < 0,001$ ), la creatinina (HR: 16,87 [3,83-74,27];  $p < 0,001$ ), el NT-proBNP (HR: 2,91 [1,82-4,65];  $p < 0,001$ ), el antecedente de insuficiencia renal crónica (HR: 5,26 [1,76-15,76];  $p = 0,003$ ), la dosis de tratamiento diurético (HR: 5,44 [3,03-9,76];  $p < 0,001$ ), uso de IECA/ARAII/ARNI (HR: 0,13 [0,05-0,32];  $p < 0,001$ ), anticoagulantes (HR: 0,18 [0,06-0,51];  $p = 0,001$ ) y antiagregantes (HR: 0,31 [0,11-0,86];  $p = 0,025$ ).

### **Mortalidad a 1 año de los pacientes en seguimiento.** Tabla 6.

Entre los pacientes que sobrevivieron tras el ingreso índice y fueron seguidos en consultas, analizamos las características de aquellos que fallecieron durante el primer año.

En el análisis univariante las variables predictoras de mortalidad al año que se encontraron fueron la edad (HR: 1,12 [1,05-1,21];  $p = 0,002$ ), el potasio (HR: 0,44 [0,19-1,03];  $p = 0,057$ ), NT-proBNP (HR: 1,75 [1,05-2,93];  $p = 0,033$ ), el antecedente de insuficiencia renal crónica (HR: 0,42 [0,23-0,79];  $p = 0,007$ ) y la dosis de tratamiento diurético (HR: 4,92 [1,99-12,14];  $p = 0,001$ ).

Tras ajustar el modelo por las variables significativas del análisis univariante, en el análisis multivariante se identificaron como variables predictoras independientes de mortalidad a la edad (HR: 1,09 [1,04-1,15];  $p<0,001$ ), la natremia (HR: 0,90 [0,83-0,98];  $p=0,016$ ), el potasio (HR: 0,43 [0,22-0,83];  $p=0,012$ ), la hemoglobina (HR: 0,83 [0,68-1,01];  $p=0,059$ ), la creatinina (HR: 3,65 [1,29-10,33];  $p=0,014$ ), NTproBNP (HR: 1,65 [1,16-2,36];  $p=0,006$ ) y la dosis de diurético (HR: 4,39 [2,12-9,10];  $p<0,001$ ).

#### **Mortalidad a 5 años de los pacientes en seguimiento.** Tabla 7.

Además de la mortalidad al año se registró la mortalidad a los cinco años de aquellos pacientes que seguían vivos. El análisis de regresión univariante identificó como variables predictoras de mortalidad a la edad (HR: 1,07 [1,04-1,10];  $p<0,001$ ),  $\uparrow$  creatinina (HR: 3,87 [2,00-7,49];  $p<0,001$ ), NT-proBNP (HR: 1,59 [1,26-1,99];  $p<0,001$ ), antecedente insuficiencia renal crónica (HR: 0,27 [0,14-0,52];  $p<0,001$ ), dosis diurético (HR: 1,66 [1,08-2,55];  $p=0,019$ ), betabloqueantes (HR: 0,58 [0,79-2,41];  $p=0,049$ ) y antiagregantes (HR: 1,84 [0,91-3,75];  $p=0,09$ ).

Finalmente, el análisis multivariante reveló como variables asociadas independientes de mortalidad a 5 años a la edad (HR: 1,10 [1,05-1,14];  $p<0,001$ ), el género femenino (HR: 0,42 [0,20-0,88];  $p=0,021$ ), la hemoglobina (HR: 0,81 [0,67-0,98];  $p=0,03$ ), antecedentes de EPOC (HR: 0,20 [0,05-0,72];  $p=0,014$ ) y la dosis de diurético (HR: 2,03 [1,09-3,77];  $p=0,025$ ).

**Tabla 5.** Análisis de regresión mortalidad intrahospitalaria.

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Edad	1,06 (1,03-1,08)	<b>&lt;0,001</b>	1,16 (1,09-1,23)	<b>&lt;0,001</b>
Género	0,85 (0,56-1,29)	0,439		
IMC*	4,68 (0,99-21,99)	<b>0,050</b>	16,92 (2,98-96,29)	<b>0,001</b>
FEVI*	2,65 (1,07-6,55)	<b>0,035</b>		
Sodio*	0,16 (0,02-1,33)	0,089		
Potasio	4,83 (3,57-6,55)	<b>&lt;0,001</b>		
Hemoglobina	0,91 (0,83-0,99)	<b>0,032</b>		
Creatinina *	5,95 (2,35-15,05)	<b>&lt;0,001</b>	16,87 (3,83-74,27)	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP*	3,01 (2,02-4,51)	<b>&lt;0,001</b>	2,91 (1,82-4,65)	<b>&lt;0,001</b>
Hipertensión	0,93 (0,55-1,54)	0,769		
Fibrilación auricular	0,93 (0,57-1,51)	0,757		
Cardiopatía isquémica	0,95 (0,61-1,46)	0,806		
Insuficiencia renal crónica	1,32 (0,97-1,81)	0,076	5,26 (1,76-15,76)	<b>0,003</b>
Diabetes mellitus	1,52 (0,99-2,34)	0,053		
EPOC	1,16 (0,68-2,01)	0,572		
Dosis diurético*	3,32 (2,03-5,16)	<b>0,015</b>	5,44 (3,03-9,76)	<b>&lt;0,001</b>
Antagonistas aldosterona	0,62 (0,97-1,29)	<b>0,035</b>		
IECA/ARAII/ARNI	0,33 (0,22-0,50)	<b>&lt;0,001</b>	0,13 (0,05-0,32)	<b>&lt;0,001</b>
Beta bloqueantes	0,62 (0,42-0,93)	<b>0,020</b>		
Anticoagulantes	0,41 (0,24-0,71)	<b>0,001</b>	0,18 (0,06-0,51)	<b>0,001</b>
Antiagregantes	0,43 (0,26-0,71)	<b>0,001</b>	0,31 (0,11-0,86)	<b>0,025</b>
Estatinas	0,68 (0,45-1,04)	0,076		

\*Las variables con distribución no normal se han transformado a variables con distribución normal por el logaritmo neperiano (ln).

ARA II: antagonistas receptor angiotensina II; ARNI: inhibidores de la neprilisina y receptor de la angiotensina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; HR: Hazard ratio; IC: intervalo confianza 95%; IECA: inhibidores enzima convertidora angiotensina; IMC: Índice Masa Corporal; NT-proBNP: fragmento animoterminal del péptido natriurético cerebral.

**Tabla 6.** Análisis de regresión mortalidad al año de seguimiento.

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Edad	1,12 (1,05-1,21)	<b>0,002</b>	1,09 (1,04- 1,15)	<b>&lt;0,001</b>
Género (mujer)	1,05 (0,59-1,86)	0,873		
IMC*	0,64 (0,08-4,79)	0,660		
FEVI*	0,38 (0,09-1,55)	0,177		
Sodio	0,92 (0,83-1,03)	0,137	0,90 (0,83-0,98)	<b>0,016</b>
Potasio	0,44 (0,19-1,03)	<b>0,057</b>	0,43 (0,22-0,83)	<b>0,012</b>
Hemoglobina	0,81 (0,63-1,04)	<b>0,094</b>	0,83 (0,68-1,01)	0,059
Creatinina *	1,01 (0,24-4,27)	0,998	3,65 (1,29-10,33)	<b>0,014</b>
NT-proBNP*	1,75 (1,05-2,93)	<b>0,033</b>	1,65 (1,16-2,36)	<b>0,006</b>
Hipertensión	0,74 (0,33-1,71)	0,488		
Fibrilación auricular	0,97 (0,49-1,98)	0,947		
Cardiopatía isquémica	0,94 (0,51-1,74)	0,847		
Insuficiencia renal crónica	0,42 (0,23-0,79)	<b>0,007</b>		
Diabetes mellitus	0,93 (0,50-1,69)	0,802		
EPOC	1,55 (0,71-3,42)	0,271		
Dosis diurético*	4,92 (1,99-12,14)	<b>0,001</b>	4,39 (2,12-9,10)	<b>&lt;0,001</b>
Antagonistas aldosterona	1,59 (0,88-2,87)	0,123		
IECA/ARAII/ARNI	0,71 (0,41-1,25)	0,239		
Beta bloqueantes	0,49 (0,29-0,86)	<b>0,013</b>		
Anticoagulantes	0,71 (0,33-1,52)	0,386		
Antiagregantes	0,66 (0,33-1,32)	<b>0,239</b>		
Estatinas	1,23 (0,68-2,22)	0,482		

\*Las variables con distribución no normal se han transformado a variables con distribución normal por el logaritmo neperiano (ln).

ARA II: antagonistas receptor angiotensina II; ARNI: inhibidores de la neprilisina y receptor de la angiotensina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; HR: Hazard ratio; IC: intervalo confianza 95%; IECA: inhibidores enzima convertidora angiotensina; IMC: Índice Masa Corporal; NT-proBNP: fragmento animoterminal del péptido natriurético cerebral.

**Tabla 7.** Análisis de regresión mortalidad a cinco años.

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Edad	1,07 (1,04-1,10)	<b>&lt;0,001</b>	1,10 (1,05-1,14)	<b>&lt;0,001</b>
Género (mujer)	1,19 (0,69-2,05)	0,535	0,42 (0,20-0,88)	<b>0,021</b>
IMC*	0,25 (0,05-1,07)	0,062		
FEVI*	1,27 (0,56-2,86)	0,574		
Sodio	1,01 (0,95-1,08)	0,637		
Potasio	1,11 (0,69-1,77)	0,665		
Hemoglobina	0,86 (0,76-0,97)	0,089	0,81 (0,67-0,98)	<b>0,030</b>
Creatinina *	3,87 (2,00-7,49)	<b>&lt;0,001</b>		
NT-proBNP*	1,59 (1,26-1,99)	<b>&lt;0,001</b>		
Hipertensión	1,51 (0,73-3,09)	0,264		
Fibrilación auricular	0,62 (0,33-1,16)	0,140		
Cardiopatía isquémica	0,86(0,45-1,64)	0,643		
Insuficiencia renal crónica	0,27 (0,14-0,52)	<b>&lt;0,001</b>		
Diabetes mellitus	0,91 (0,51-1,63)	0,739		
EPOC	0,54 (0,24-1,19)	0,127	0,20 (0,05-0,72)	<b>0,014</b>
Dosis diurético*	1,66 (1,08-2,55)	<b>0,019</b>	2,03 (1,09-3,77)	<b>0,025</b>
Antagonistas aldosterona	1,55 (0,86-2,79)	0,145		
IECA/ARAII/ARNI	1,39 (0,79-2,41)	0,246		
Beta bloqueantes	0,58 (0,34-0,99)	<b>0,047</b>		
Anticoagulantes	1,80 (0,87-3,72)	0,111		
Antiagregantes	1,84 (0,91-3,75)	0,090		
Estatinas	1,12 (0,64-1,95)	0,689		

\*Las variables con distribución no normal se han transformado a variables con distribución normal por el logaritmo neperiano (ln).

ARA II: antagonistas receptor angiotensina II; ARNI: inhibidores de la neprilisina y receptor de la angiotensina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; HR: Hazard ratio; IC: intervalo confianza 95%; IECA: inhibidores enzima convertidora angiotensina; IMC: Índice Masa Corporal; NT-proBNP: fragmento animoterminal del péptido natriurético cerebral.

**Tabla 8.** Características clínicas del total de fallecidos, distribuidos por muerte intrahospitalaria y mortalidad a un año.

	<b>Total N=423</b>	<b>Fallecidos intrahospitalarios. N=347</b>	<b>Fallecidos al año. N=76</b>	<b>P valor</b>
<b>Características clínicas basales</b>				
Edad (Años)	84,8± 8,2	84,9 ± 8,5	82,5 ± 5,9	<b>&lt;0,001</b>
Género (Mujer)	53,9%	54,2%	52,6%	0,806
FEVI (Preservada:≥45%)	71,92%	68,87%	67,69%	0,381
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,5 (7,2)	29,1 (6,6)	28,1 (7,6)	<b>0,054</b>
<b>Comorbilidades</b>				
HTA	79,4%	77,5%	88,0%	<b>0,038</b>
FA previa	56,3%	55,6%	59,2%	0,261
Insuficiencia renal	39,6%	38,3%	45,3%	0,261
Diabetes	30,0%	27,3%	42,1%	<b>0,010</b>
Cardiopatía isquémica	29,1%	25,1%	27,6%	0,650
EPOC	15,8%	16,4%	13,2%	0,408
<b>Datos laboratorio al ingreso</b>				
Creatinina (mg/dL)	1,78 (0,9)	1,68 (1,2)	1,22 (0,6)	<b>&lt;0,001</b>
Natremia (mEq/L)	141 (	139 (7)	141 (5)	<b>0,026</b>
Potasio (mEq/L)	5,1 (1,2)	5,7 (1,0)	3,9 (0,6)	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobina (g/dL)	11,4 ± 2,2	11,3 ± 5,4	11,6 ± 1,6	<b>0,001</b>
NT-proBNP (pg/ml)	17.275 (21.258)	15.020 (26.027)	9.722 (12.395)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tratamiento</b>				
Dosis diurético (mg/día)	70 (51)	80 (65)	44 (37)	<b>&lt;0,001</b>
Antagonistas aldosterona	24,6%	21,04%	40,8%	<b>&lt;0,001</b>
IECA / ARA II / ARNI	46,1%	48,1%	60,8%	<b>&lt;0,001</b>
Beta-bloqueantes	43,5%	39,2%	63,2%	<b>&lt;0,001</b>
Antiagregantes	28,8%	28,0%	32,9%	<b>0,012</b>
Anticoagulantes	54,8%	48,7%	32,9%	<b>&lt;0,001</b>
Estatinas	31,9%	26,5%	56,57%	<b>0,013</b>
<p>ARA II: antagonistas receptor angiotensina II; ARNI; antagonistas receptor neprilisina y receptor de la angiotensina; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice Masa Corporal; FEVI: Fracción Eyección Ventrículo Izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: Inhibidores enzima convertidora angiotensina; FA: fibrilación auricular; NT-ProBNP: fragmento animoterminal del péptido natriurético cerebral. Los valores están expresados como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).</p>				

**Tabla 9.** Características clínicas del total de fallecidos, distribuidos por muerte intrahospitalaria y mortalidad a cinco años.

	<b>Total N=353</b>	<b>Fallecidos. N=257</b>	<b>Supervivientes. N=96</b>	<b>P valor</b>
<b>Características clínicas basales</b>				
Edad (Años)	80,1± 8,,9	80,2 ± 6,7	74,3 ± 11,3	<b>&lt;0,001</b>
Género (Mujer)	55,2%	54,2%	52,6%	0,806
FEVI (Preservada:≥45%)	28,1%	26,9%	33,3%	0,416
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 (7,9)	29,2 (7,7)	30,4 (8,7)	<b>0,066</b>
<b>Comorbilidades</b>				
HTA	84,4%	84,0%	85,4%	0,752
FA previa	59,5%	63,0%	50,0%	<b>0,026</b>
Insuficiencia renal	31,2%	37,2%	15,6%	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes	39,1%	41,6%	32,3%	0,109
Cardiopatía isquémica	28,9%	31,1%	22,9%	0,130
EPOC	16,1%	18,7%	9,3%	<b>0,035</b>
<b>Datos laboratorio al ingreso</b>				
Creatinina (mg/dL)	1,97 (0,6)	1,10 (0,6)	1,01 (0,5)	<b>&lt;0,001</b>
Natremia (mEq/L)	141 ± 4	142 ± 4	141 ± 3	0,638
Potasio (mEq/L)	4,1 ± 0,5	4,0 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,712
Hemoglobina (g/dL)	11,9 ± 2,0	11,8 ± 1,9	12,5 ± 1,7	<b>0,005</b>
NT-proBNP (pg/ml)	3.326 (4.987)	3.643 (5.511)	2.302 (3.271)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tratamiento</b>				
Dosis diurético (mg/día)	30 (20)	30 (20)	20 (20)	<b>0,002</b>
Antagonistas aldosterona	29,5%	32,3%	21,9%	0,056
IECA / ARA II / ARNI	69,7%	70,4%	67,7%	0,715
Beta-bloqueantes	53,0%	50,6%	59,4%	0,141
Antiagregantes	35,5%	37,4%	29,2%	0,152
Anticoagulantes	59,2%	61,9%	52,1%	0,096
Estatinas	40,2%	41,6%	36,5%	0,378

ARA II: antagonistas receptor angiotensina II; ARNI; antagonistas receptor neprilisina y receptor de la angiotensina; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice Masa Corporal; FEVI: Fracción Eyección Ventrículo Izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: Inhibidores enzima convertidora angiotensina; FA: fibrilación auricular; NT-ProBNP: fragmento animoterminal del péptido natriurético cerebral. Los valores están expresados como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio se diseñó para identificar la existencia de variables asociadas a mortalidad, tanto hospitalaria como a largo plazo, en paciente con IC seguidos hasta 5 años tras el alta hospitalaria. Las diferentes series publicadas con pacientes con IC muestran diferencias respecto a la proporción de comorbilidades, tratamiento y pronóstico de estos pacientes. En nuestra cohorte predominaban pacientes de edad avanzada y con una elevado grado de comorbilidad.

La edad media fue 82,5 años, acorde con otros estudios llevados a cabo en servicios de Medicina Interna. Esta media contrasta con las series de registro estadounidenses (ADHERE) cuya media de edad es 72,4 años. La edad avanzada de nuestros pacientes está en relación directa con las características de una población más envejecida, lo que confiere una mayor complejidad y sin duda contribuye a mayor índice de mortalidad y estancia media hospitalaria.

Es reseñable la elevada proporción de comorbilidades presentes en pacientes con IC, influyendo directamente en la complejidad y afectando al pronóstico, tratamiento y calidad de vida de los pacientes. La hipertensión, la fibrilación auricular y la insuficiencia renal son las comorbilidades más observadas en nuestra muestra. Los pacientes seguidos ambulatoriamente tienen mayor incidencia de hipertensión ( $p=0,021$ ) y diabetes ( $p=0,001$ ).

El tratamiento ambulatorio de nuestra cohorte de pacientes difiere en ambos grupos. El grupo en seguimiento ambulatorio tiene mayor tratamiento farmacológico que aquellos fallecidos durante el ingreso. El efecto protector de los fármacos es patente en el análisis univariante aunque pierde relevancia en el multivariante. La adherencia y complejidad del tratamiento farmacológico de la IC son dos factores determinantes de la eficacia del mismo y en consecuencia de la morbi/mortalidad. Nuestros datos reflejan la importancia del seguimiento y tratamiento farmacológico escalonado en la IC. El apoyo con visitas programadas y la educación del paciente sobre su propia enfermedad fomentan la adherencia y cumplimiento terapéutico. En nuestro estudio se observa como una menor implementación de los fármacos basados en la evidencia se asocia con mayor probabilidad de morir en el ingreso. No obstante, cuando analizamos el impacto de los fármacos a largo plazo, se pierde esta relación. En nuestra opinión, en los pacientes supervivientes a largo plazo que sufren una descompensación por IC, el efecto protector de los fármacos pierde

importancia frente a la descompensación hemodinámica de fallo cardiaco. Una vez superado el episodio agudo, los fármacos evitan la progresión del remodelado cardiaco mejorando el pronóstico final de la IC.

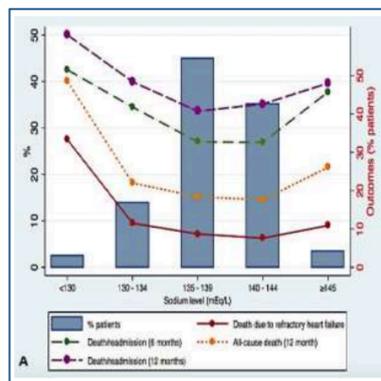
Las dosis de diurético también son un factor inequívoco asociado a la mortalidad. La congestión clínica residual puede conducir a la disfunción orgánica, contribuyendo a un peor pronóstico y aumentando la muerte cardiovascular<sup>16</sup>. En la recogida de datos, cuantificamos la dosis de diurético (mg/día) que tomaban los pacientes ambulatoriamente. Esta variable emerge como factor independiente predictor de mortalidad en los tres periodos estudiados, siendo un hallazgo consistente en nuestro estudio. La congestión sistémica puede revertirse inicialmente con diuréticos, sin embargo, a largo plazo, por mecanismos complejos de escape y adaptación renal a la acción de los diuréticos y la propia progresión de la enfermedad, se desarrolla un estado congestivo permanente refractario que se traduce en una mayor mortalidad<sup>17</sup>. En relación con los resultados de nuestro estudio, argumentamos que el uso de menor cantidad de dosis de diurético se relaciona con mejor respuesta diurética condicionando una menor congestión y mayor supervivencia.

Aunque los diuréticos se han utilizado durante mucho tiempo por tener efectos positivos sobre la IC, varios estudios retrospectivos han destacado que su uso, especialmente a dosis altas, se asocia con efectos adversos<sup>18</sup>. Sin embargo, esta relación se ha cuestionado argumentando que una dosis alta de diuréticos refleja la gravedad de la enfermedad en lugar de ser un factor de riesgo. Pellicori et al.<sup>19</sup>, en una cohorte de 1190 pacientes ambulatorios con IC FEVI mixta, demostró que los diuréticos de asa identifican a los pacientes con IC más avanzada con mayor nivel de congestión, lo que explica su peor pronóstico. Coiro et al.<sup>20</sup>, en su reciente estudio publicado analizan el registro EMPHASIS-HF concluyendo que el uso de diuréticos de asa (especialmente >40mg) identifica a los pacientes de mayor riesgo mejor que el antecedente de hospitalización por IC y/o las concentraciones sanguíneas de NT-proBNP.

El uso de antagonistas de la aldosterona en los pacientes de mayor gravedad y su posible correlación con la progresión de la insuficiencia renal condiciona la aparición de hiperpotasemia como efecto adverso. En el análisis a un año, observamos como los valores normales de potasio se relacionan con menos mortalidad al año de seguimiento. La hiperpotasemia ha sido descrita como factor predictor de mortalidad en otros estudios

como el EPICOUR<sup>21</sup> que analizaba al igual que nosotros los factores pronósticos de mortalidad en IC en el norte España.

Respecto al sodio, la hiponatremia se ha descrito clásicamente como un factor predictor de mortalidad a largo plazo en IC con FEVI conservada, relacionado con estados hipovolémicos como consecuencia del tratamiento diurético y menor perfusión renal. En los últimos estudios también se incluye a la hipernatremia como un factor asociado a mayor mortalidad en insuficiencia cardiaca descompensada. En nuestro estudio la mediana de los valores de Na<sup>+</sup> de los pacientes que fallecieron en el ingreso fue de 151mEq/L vs 144mEq/L (p<0,001) de los pacientes supervivientes. No obstante, en el estudio de los pacientes en seguimiento a un año, la hipernatremia se ha asociado con menor mortalidad. Lo atribuimos a la condición basal de nuestros pacientes ya que la hipernatremia un hallazgo frecuente en pacientes geriátricos asociado a la disminución de la ingesta de agua. Vicent L et al<sup>22</sup> describen como la mortalidad asociada a los niveles de sodio muestra una morfología en U, con dos picos de mortalidad debajo de 135mEq/L y por encima de 145mEq/L.



**Figura 5.** Curva de mortalidad en forma de “U” en función de los niveles de sodio séricos<sup>19</sup>.

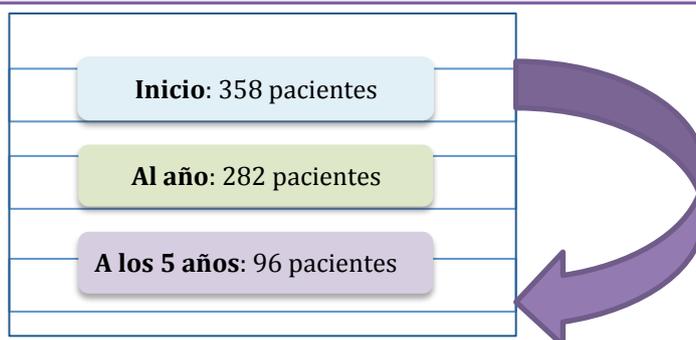
La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes seguidos ambulatoriamente fue de 6,8%. Se trata de una cifra intermedia en comparación con el registro estadounidense ADHERE cuya mortalidad intrahospitalaria es de 4% frente al registro ALARM-HF con un 11%. Nuestra muestra se asemeja a los datos del registro europeo EHFS I que mostró una mortalidad en el ingreso del 6,9%. Además, la media de días hasta el éxitus de nuestra muestra fue de 9 días, coincidiendo con las estancias medias de los registros europeos. Es posible que estas diferencias se justifiquen, en nuestros pacientes, por la mayor edad y la presencia de comorbilidades.

En el seguimiento de los pacientes se registró la mortalidad al año, siendo de un 21,2%. A su vez, también se calculó la mortalidad a los 5 años siendo un 73,2%. Más adelante exponemos los factores de riesgo y protectores de cada grupo en función de su periodo de mortalidad.

**Tabla 10.** Resultados mortalidad diferentes registros junto con este estudio.

	ADHERE	OPTIMIZE-HF	EHFS I	ALARM-HF	Nuestro estudio
<b>Pacientes (n)</b>	105.388	48.612	11.327	4.953	<b>358</b>
<b>Mortalidad hospitalaria(%)</b>	4,0	4,0	6,9	11,0	<b>6,8</b>
<b>Estancia hospital, mediana, días</b>	4	4	11	6	<b>9</b>
<b>Mortalidad a 30-90 días(%)</b>	11,2 (30 días)	9,0 (60-90 días)	6,6 (90 días)		<b>13,9 (6 meses)</b>
<b>Mortalidad a 1 año (%)</b>	36				<b>22,3</b>
<b>Reingreso (periodo) (%)</b>	22,1 (30 días) 65,8 (1 año)	30,0 (60-90 días)	24,0 (90 días)		<b>35,8 (1 año)</b>

**ADHERE:** Acute Decompensated Heart Failure National Registry; **AHF:** acute heart failure; **ALARM-HF:** Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment; **EHFS:** Euroheart Failure Survey; **OPTIMIZE-HF:** Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure.



**Figura 6.** Evolución pacientes vivos en diferentes periodos de seguimiento.

Las variables predictoras de mortalidad intrahospitalaria identificadas en este estudio han sido la edad, el IMC, la concentración de creatinina, el NT-proBNP, el antecedente de insuficiencia renal crónica y la menor dosis de diurético requerida. Como factores protectores de mortalidad intrahospitalaria hemos identificado el uso de IECA/ARAII/ARNI, anticoagulantes y antiagregantes.

La evolución del filtrado glomerular es un factor pronóstico y clínico descrito por múltiples autores en IC. La IC avanzada suele asociarse a diversos grados de insuficiencia renal. Se define síndrome cardiorrenal como la situación en la que la insuficiencia de uno de estos órganos (cardíaca o renal) produce insuficiencia del otro de forma secundaria, ya sea de manera aguda o crónica. El bajo gasto cardíaco puede reducir la perfusión renal, la activación neurohormonal causa vasoconstricción tanto de la arteriola aferente como de la eferente, el aumento de la presión venosa también dificulta la perfusión del riñón y, finalmente, comorbilidades como diabetes mellitus o HTA pueden contribuir a la aparición de insuficiencia renal. Su presencia empeora notablemente el pronóstico y los síntomas de la IC y dificulta su tratamiento, ya que obliga a disminuir la dosis de IECA y favorece la resistencia a los diuréticos<sup>23</sup>. En nuestro estudio se corrobora la importancia de esta variable predictora de mortalidad. En este estudio, el incremento en el valor de creatinina aumenta el riesgo relativo de mortalidad intrahospitalaria 16 veces, constituyendo un claro factor de riesgo. Debido a la correlación entre insuficiencia renal y creatinina, la comorbilidad de insuficiencia renal crónica también ha sido un predictor de mortalidad IC aumentando el riesgo 5 veces más frente a aquellos que no padecían nefropatía.

Las concentraciones circulantes de péptidos natriuréticos son útiles en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con IC. El BNP y NT-proBNP se liberan en el corazón con insuficiencia y son marcadores relativamente sensibles para la presencia de IC. Tienen un alto valor predictivo negativo; en caso de ser normales (BNP<35 pg/ml o NT-proBNP<125 pg/ml) se descarta IC. En nuestro análisis se confirma esta premisa, en la que los pacientes que fallecieron por IC en el ingreso tenían una mediana del valor del NT-proBNP cuatro veces superior al de los pacientes estables en seguimiento crónico. Además, en el análisis multivariante, el valor NT-proBNP es un factor independiente de mortalidad, aumentando el riesgo relativo casi 3 veces (HR: 2,91 [1,82-4,65]; p<0,001). Este hallazgo ya había sido descrito por investigadores del grupo RICA<sup>23</sup> (HR: 1,39 [1,06-1,81]; p=0,016).

En nuestro estudio "la paradoja de la obesidad" no se cumple, sino que hemos encontrado una relación estadísticamente significativa al valor del IMC como predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria. En 2001 se describió la "paradoja de la obesidad" sobre los pacientes diabéticos con IC. Autores como Chao Pereira et al<sup>24</sup> defendían esta teoría precisando que los pacientes con sobrepeso experimentaban menores tasas de mortalidad. Sin embargo, otros estudios como Zamora et al<sup>25</sup> no apoyan esta

relación inversa, denegando esta hipótesis en una cohorte a 10 años con 2.517 pacientes diabéticos. Desde nuestro punto de vista, la obesidad no es una condición benigna; se trata de una comorbilidad que afecta a la fragilidad de los pacientes e influye en su mortalidad. En nuestro análisis valores elevados de IMC aumentan el riesgo de mortalidad en el ingreso una media de 17 veces (HR: 16,92 [2,98-96,29];  $p < 0,001$ ).

No obstante, queremos enfatizar que este riesgo aumentado por IMC sólo se ha visto confirmado en la mortalidad intrahospitalaria ya que en el análisis de mortalidad a largo plazo sí que hemos encontrado que la obesidad puede influir positivamente en la supervivencia. En el análisis univariante de la mortalidad a 5 años, el IMC elevado se asocia con mayor supervivencia (HR: 0,25 [0,05-1,07];  $p = 0,062$ ), perdiendo significación estadística en el análisis multivariante. Aunque especulativo, es posible que el efecto “protector” del sobrepeso sea exclusivo de los pacientes que sobreviven a un episodio de descompensación. Así, el IMC tendría un comportamiento dual, reduciendo las posibilidades de supervivencia en las fases de agudización (quizás por la potenciación de los fenómenos inflamatorios o deteriorando la fisiología respiratoria), pero una vez superado el episodio agudo, podría proporcionar una reserva energética que conllevaría un mejor pronóstico.

Creemos importante un mayor análisis del IMC como predictor de mortalidad intrahospitalaria en IC, dividiendo la obesidad en sus tres categorías: clase 1 (IMC:30-34,9  $\text{kg/m}^2$ ), clase 2 (IMC 35-39,9  $\text{kg/m}^2$ ) y clase 3 (IMC >40  $\text{kg/m}^2$ ). Por lo tanto, con nuestros resultados, generamos una nueva hipótesis de trabajo para futuros estudios respecto a IC e IMC, que puede ser útil para mejorar el abordaje terapéutico y pronóstico de nuestros pacientes en función del periodo en el que se encuentren.

La FEVI no ha sido identificada como un factor predictor de mortalidad en nuestra cohorte de pacientes. Sin embargo, la distribución de la FEVI en ambos grupos sí que es diferente. Los pacientes fallecidos intrahospitalariamente tienen la FEVI deprimida en mayor proporción que los pacientes ambulatorios. Al contrario sucede con la FEVI preservada e intermedia, más frecuente en el grupo ambulatorio. En el estudio realizado por el Grupo RICA sí se detectan diferencias entre los pacientes en función de su FEVI, siendo mayor la mortalidad en los pacientes con FEVI deprimida. En su estudio muestran que en los pacientes con FEVI intermedia y preservada las causas de muerte fueron fundamentalmente no cardiovascular con presentación más tardía<sup>26</sup>.

La mortalidad a un año de los pacientes de nuestra cohorte es mayor que las series descritas en pacientes de Cardiología debido a sus características basales, como hemos descrito al inicio. Además, en el análisis de regresión, hemos observado que las variables analíticas son las que cobran mayor importancia en su asociación con la mortalidad. Al contrario que en el grupo de mortalidad intrahospitalaria, en este grupo los valores de los iones sodio, potasio, creatinina y NTproBNP son las variables con mayor asociación con la mortalidad. La concentración de creatinina (HR: 3,65 [1,29-10,33];  $p=0,014$ ) es una variable que permite identificar a pacientes con peor pronóstico. La elevación de sus valores está en relación con el descenso de la función renal y su descenso identifica la sarcopenia; potenciando ambas patologías la fragilidad y el mal pronóstico.

Por último, en el análisis de la mortalidad a 5 años el género femenino se asocia con menor mortalidad a largo plazo (HR: 0,42 [0,20-0,88];  $p=0,021$ ). El porcentaje de mujeres en la muestra supone el 52,4% por lo que no consideramos que este resultado sea secundario a un sesgo de la muestra. Por lo tanto, en este estudio confirmamos que la mortalidad a largo plazo en IC sí es una cuestión de género, aportando mayor supervivencia al género femenino. Clásicamente se ha descrito una mayor prevalencia de FEVI conservada en mujeres por etiología hipertensiva en contraste con el género masculino que tiene mayor afectación de la FEVI por etiología isquémica. Este hallazgo se explica por una mortalidad más precoz en los varones confiriendo mayor supervivencia a largo plazo en las mujeres. Aunque en nuestro estudio no hemos hallado esta diferencia a corto y medio plazo, sí se ha visto reflejada a largo plazo.

La edad, la hemoglobina y la dosis de diurético, al igual que en la mortalidad al año, se correlacionan con la mortalidad a 5 años. La insuficiencia renal, valores de creatinina y NT-proBNP no han mostrado ser tan relevantes como en la mortalidad a 1 año. Respecto al tratamiento farmacológico, los betabloqueantes son el grupo farmacológico que mayor factor protector confiere en la mortalidad a 1 y 5 años, aunque no se sitúa como factor predictor independiente.

Para finalizar, destacamos que el carácter retrospectivo de nuestro estudio es una limitación ya que los datos clínicos se obtuvieron de la historia clínica electrónica, lo que conlleva la pérdida de información de algunas variables por falta de registro. Otras limitaciones de nuestro estudio son el tamaño muestral y su carácter local.

## CONCLUSIONES

1. La edad es una variable asociada a la mortalidad por IC en todos los periodos de seguimiento analizados.
2. Un índice de masa corporal elevado se asocia con mortalidad intrahospitalaria e inversamente con la mortalidad a largo plazo. Se trata de un parámetro cuyo comportamiento difiere en función de periodo de seguimiento. Este hallazgo sugiere una relación fisiopatológica compleja entre el peso y la composición corporal y el pronóstico de la IC que merecería estudios en mayor profundidad.
3. La concentración plasmática de NT-proBNP y de creatinina son factores predictores de mortalidad independientes ya durante el ingreso hospitalario. Los valores elevados de ambos parámetros se asocian a un aumento de riesgo de mortalidad tanto a corto como a largo plazo.
4. El antecedente de insuficiencia renal crónica es un factor predictor de mortalidad tanto a corto como a largo plazo en los pacientes con IC reagudizada.
5. La FEVI no se asocia con el pronóstico. No encontramos relación entre la FEVI y la mortalidad a corto ni a largo plazo.
6. El tratamiento farmacológico basado en la evidencia de la IC se asocia a menor mortalidad intrahospitalaria. Los grupos farmacológicos IECA/ARAII/ARNI, betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona son un pilar fundamental en el tratamiento de la IC.
7. La dosis de diurético utilizado en el tratamiento domiciliario se ha asociado a mayor mortalidad en todos los periodos. Los pacientes con mayores dosis diuréticas fallecen antes que aquellos con menores dosis de tratamiento.
8. El género femenino se asocia de forma inequívoca a menor mortalidad por IC a 5 años, siendo irrelevante en la mortalidad intrahospitalaria o a 1 año.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pazos-López P, Peteiro-Vázquez J, Carcía-Campos A, García-Bueno L, de Torres JPA, Castro-Beiras A. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:237–54.
2. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow G.C, Filippatos G, Metra M, Francis G.S. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:11-17.
3. Setoguchi S, Warner L, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *J. Am.* 2007;154:260-6.
4. Sayago I, García F, Segovia J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649-56.
5. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:368–78.
6. Garcia F. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649–56.
7. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:245-8.
8. Hermida A, Pazo M, De La Fuente R, Lado F, Hernández L, Rodríguez I. Factores epidemiológicos asociados a la hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardiaca. *An Med Int.* 2008;25:256–61.
9. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Riera A, Pujol R. Predictors of in-hospital mortality present at admission among patients hospitalised because of decompensated heart failure. *Cardiology.* 2007;108:73–8.
10. Permanyer G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:571–8.
11. Pérez JI, Montero M, Camafort M, Conthe P, Formiga F, Aramburu O, et al. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJMed.* 2011;104:325–33.
12. Anguita M, investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1159–69.

13. De Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696.884 in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:295–302.
14. Alberto J, Román S, Candell-riera J, Arnold R, Sánchez PL. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. *Fundamentos y metodología. Rev Esp Cardiol.* 2009;62:535–51.
15. Barge E, Montero B, Barge G, Couto D, Paniagua M.J, Pardo D, et al. Perfil clínico y causas de muerte de los pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos en una unidad especializada de Cardiología según su fracción de eyección. *Rev Esp Cardiol.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.11.002>.
16. Rubio J, Giménez I, Josa C, Sánchez M.M, Garcés V, Ruiz F, et al. Valor pronóstico de la valoración multimodal de la congestión en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Clin Esp.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.10.014>
17. Lala A, McNulty S.E, Mentz R.J, Dunlay S.M, Vader J.M, AbouEzzeddine O.F, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: Insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail.* 2015;8:741-8.
18. Kapelios C.J, Malliaras K, Kaldara E, Vakrou S, Nanas J.N. Loop diuretics for chronic heart failure: a foe in disguise of a friend?. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4:54–63.
19. Pellicori P, Cleland J.G.F, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, Urbinati A, Shah P, Kazmi S, et al. Cardiac dysfunction, congestion and loop diuretics: their relationship to prognosis in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30:599–609.
20. Coiro S, Girerd N, McMurray J.J.V, Bertram P, Swedberg K, Van Veldhuisen D.J, et al. Diuretic therapy as prognostic enrichment factor for clinical trials in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01851-w>.
21. López J, Almazán R, Pérez De Juan M, González J.R. Factores pronósticos de mortalidad de la insuficiencia cardiaca en una cohort del noroeste de España. Estudio EPICOUR. *Rev Clin Esp.* 2010;210:438-447.
22. Vicent L, Alvarez J, Gonzalez J.R, Rivera M, Segovia J, Worner F et al. Prognostic impact of hyponatremia and hypernatremia at admission and discharge in heart failure patients with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *Intern Med J.* 2020. doi: 10.1111/imj.14836.
23. Trullàs J.C, Morales J, Formiga F. Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardiaca aguda. *Med Clin (Barc).* 2014;142:36-41.

24. Pereira C, Perez SJ, Gutierrez AR, Rosello Y. Índice de masa corporal y mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardiaca. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovas.* 2020;26:1-7.
25. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:851–858.
26. Guisado M. E, Salamanca P, Aramburu O, Angustias M, Ormaechea G, Carrascosa S et al. Causas de muerte en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna por insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección. *Registro RICA.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.10.022>.