

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Situación actual de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del  
ventrículo izquierdo preservada en un hospital general nivel 2**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA  
PRESENTADA POR**

**Paula Martínez Santos**

Directores

Isidre Vilacosta  
M<sup>a</sup> Dolores Martín Ríos  
Carlos Macaya Miguel

**Madrid, 2014**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**SITUACIÓN ACTUAL DE LA INSUFICIENCIA  
CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL  
VENTRÍCULO IZQUIERDO PRESERVADA EN UN  
HOSPITAL GENERAL NIVEL 2.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Paula Martínez Santos**

Bajo la dirección de los doctores

Isidre Vilacosta

M<sup>a</sup> Dolores Martín Ríos

Carlos Macaya Miguel

**Madrid, 2014**

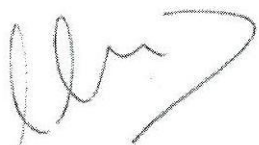
CARLOS MACAYA MIGUEL, Catedrático del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid,

ISIDRE VILACOSTA, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid,


M<sup>a</sup> DOLORES MARTIN RIOS, Profesora Asociada del Departamento de Estadística de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Rey Juan Carlos y Hospital de Valdemoro,

CERTIFICAN:

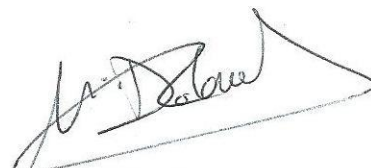
Que la presente memoria titulada: *“Situación actual de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada en pacientes ingresados en un hospital nivel 2”* ha sido realizada bajo nuestra dirección por D<sup>a</sup> Paula Martínez Santos en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (Madrid), y estimando que se encuentra finalizada y en condiciones de optar al grado de Doctor se solicita su admisión a trámite para su lectura y defensa pública.



Prof. Dr. Macaya Miguel



Prof. Dr. Vilacosta



Prof. Dra. M.D. Martín Ríos

Madrid, 2014.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Carlos Macaya, por haber aceptado tutelar este trabajo.

Al Dr. Isidre Vilacosta, por su capacidad de transmitir la excelencia como meta, en lo personal y en lo profesional.

A la Dra. M<sup>a</sup> Dolores Martín Ríos, por su incansable dedicación, su ayuda experta y su disponibilidad.

A la Dra. Elena Batlle, por su particular estilo maternal de docencia, por su paciencia y por su amistad.

A la Dra. Beatriz Sánchez, por su inestimable colaboración para sacar adelante este proyecto.

A la Dra. Elena España, por su amor al trabajo bien hecho, por tantos kilómetros recorridos, por estar siempre ahí.

A la Dra. Julia Jiménez, por su serenidad, por enseñar Cardiología (con mayúscula) y por sus consejos siempre acertados.

A Eulalia Grifol, por su inagotable entusiasmo, por su búsqueda de la perfección en los detalles más pequeños, por ser el soporte bibliográfico con el que todo investigador querría contar.

A las Dras. Adriana de la Rosa y Fátima Pérez, por acompañarme durante estos años.

A las Unidades de Cardiología y de Medicina Interna del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, por propiciar un ambiente asistencial y académico en el que poder desarrollar esta Tesis Doctoral.

A mi familia.

*A mis abuelos*

# ÍNDICE

## ÍNDICE

RESUMEN .....	13
A. ABREVIATURAS .....	17
B. INTRODUCCIÓN .....	21
1. Insuficiencia cardiaca .....	21
1.1. Definición de insuficiencia cardiaca .....	21
1.2. Clasificación .....	21
2. Epidemiología.....	22
3. Diagnóstico.....	23
4. Pronóstico .....	29
C. HIPÓTESIS .....	34
D. OBJETIVOS .....	37
1. Objetivo principal.....	37
2. Objetivos secundarios.....	37
E. MATERIAL Y MÉTODO.....	40
1. Diseño del estudio .....	40
2. Periodo de estudio .....	40
3. Población de estudio.....	40
3.1. Criterios de inclusión .....	40
3.2. Criterios de exclusión .....	41
4. Variables.....	41
5. Fuente de recogida de datos .....	57
6. Fases y desarrollo.....	58
7. Análisis de datos .....	58
8. Aspectos éticos y confidencialidad .....	59
9. Búsqueda bibliográfica.....	59
F. RESULTADOS .....	63

1. Clasificación de la muestra según los distintos algoritmos diagnósticos. ....	63
2. Características clínico-epidemiológicas de la población estudiada.....	65
2.1. Aspectos socio-demográficos.....	65
2.2. Factores de riesgo cardiovascular .....	66
2.3. Historia de cardiopatía .....	67
2.4. Historia de fibrilación auricular .....	67
2.5. Comorbilidad: índice de Charlson .....	68
2.6. Comorbilidad: otras patologías.....	70
3. Características del ingreso hospitalario .....	71
3.1. Situación clínica inicial.....	71
3.2. Presentación clínica: criterios de Framingham .....	71
3.3. Etiología.....	72
3.4. Factor precipitante .....	73
3.5. Tratamiento farmacológico al ingreso .....	74
3.6. Exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso .....	75
3.6.1. Electrocardiograma .....	75
3.6.2. Análisis de sangre .....	76
3.6.3. Radiografía de tórax .....	77
3.6.4. Ecocardiograma transtorácico.....	78
3.6.4.1. Relación entre variables ecocardiográficas y NT proBNP.....	79
3.6.4.2. Hipertensión pulmonar.....	80
3.6.5. Cateterismo cardiaco.....	83
3.6.6. Resonancia magnética cardiaca .....	84
3.6.7. Prueba de detección de isquemia .....	84
3.6.8. Diagnóstico de embolia pulmonar. ....	84
3.7. Complicaciones clínicas durante el ingreso hospitalario .....	84
3.8. Tratamiento farmacológico al alta .....	85

4. Mortalidad .....	87
4.1. Causas de mortalidad .....	87
4.1.1. Mortalidad durante el ingreso índice.....	87
4.1.2. Mortalidad durante el periodo de seguimiento .....	87
4.2. Factores clínicos determinantes del pronóstico.....	88
4.3. Factores ecocardiográficos determinantes del pronóstico .....	92
4.4. Factores analíticos determinantes del pronóstico .....	93
4.4.1. Riesgo de mortalidad según el valor del NT proBNP .....	95
4.4.2. Riesgo de mortalidad y albúmina sérica .....	97
4.4.3. Riesgo de mortalidad y CA 125 .....	98
4.5. Tratamiento farmacológico y mortalidad.....	99
4.6. Modelo predictivo de regresión logística .....	101
5. Reingresos hospitalarios en los pacientes sin ingresos previos por IC.....	102
5.1. Factores clínicos relacionados con la rehospitalización por IC.....	103
5.2. Factores ecocardiográficos relacionados con la rehospitalización por IC.....	104
5.3. Factores analíticos relacionados con la rehospitalización por IC .....	106
5.4. Tratamiento médico y rehospitalización por IC.....	108
5.5. Curvas de Kaplan Meier .....	110
5.6. Modelo predictivo de regresión de Cox .....	112
6. Mortalidad .....	113
<b>G. DISCUSIÓN.....</b>	<b>117</b>
1. Insuficiencia cardiaca: una clasificación espúrea. ....	117
2. Grupos relacionados con el diagnóstico.....	119
3. Características sociodemográficas.....	122
3.1. Sexo .....	122
3.2. Edad.....	124
3.3. Aspectos diferenciales en función del Servicio de ingreso .....	128

4. Factores de riesgo cardiovascular.....	130
4.1. Obesidad.....	131
6. Comorbilidad: índice de Charlson.....	134
7. Comorbilidad: otras patologías.....	135
7.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica .....	136
7.2. Anemia .....	136
8. Características del ingreso hospitalario.....	139
8.1. Situación clínica inicial .....	139
8.2. Etiología .....	141
8.3. Factor precipitante.....	141
8.4. Tratamiento farmacológico al ingreso.....	142
8.5. Exploraciones complementarias realizadas.....	143
8.5.1. Electrocardiograma .....	143
8.5.1.1. Ritmo .....	144
8.5.1.2. Trastorno de conducción.....	145
8.5.2. Análisis de sangre .....	145
8.5.2.1. Péptido natriurético cerebral .....	145
8.5.2.1.1. Valor diagnóstico del NT proBNP.....	145
8.5.2.1.2. Valor pronóstico del NT proBNP.....	148
8.5.2.2. Antígeno carbohidrato 125 .....	149
8.5.2.2.1. Valor diagnóstico del CA 125 .....	149
8.5.2.2.2. Valor pronóstico del CA 125 .....	153
8.5.2.3. Albuminemia .....	155
8.5.2.4. Función renal .....	156
8.5.3. Radiografía de tórax.....	158
8.5.4. Ecocardiograma.....	159
8.5.4.1. Función diastólica .....	159

8.5.4.2. Hipertensión pulmonar .....	161
8.5.4.3. Disfunción sistólica del ventrículo derecho.....	167
8.5.4.4. Insuficiencia mitral .....	170
8.5.4.4.1. ¿Existe la “IM funcional auricular”?.....	170
8.5.4.4.2. ¿Contribuye al diagnóstico de IC FEP?.....	172
8.5.4.4.3. Relación entre la IM funcional y la hipertensión pulmonar .....	174
8.5.4.4.4. IM funcional: pronóstico.....	175
8.5.5. Cateterismo cardiaco .....	176
8.6. Tratamiento farmacológico al alta.....	176
8.6.1. IECA .....	177
8.6.2. ARA II .....	178
8.6.3. Antagonistas de la aldosterona.....	179
8.6.4. Betabloqueantes .....	180
8.6.5. Diuréticos de asa .....	181
8.6.6. Digoxina.....	182
8.6.7. Estatinas .....	182
8.6.8. Oxigenoterapia domiciliaria .....	183
8.6.9. Modificación del tratamiento al alta.....	184
9. Pronóstico: una visión global.....	184
9.1. Causa de muerte .....	184
9.2. Mortalidad durante el ingreso índice .....	186
9.3. Mortalidad por cualquier causa al año .....	187
9.4. Rehospitalización por insuficiencia cardiaca .....	188
<b>H. LIMITACIONES</b> .....	191
<b>I. CONCLUSIONES</b> .....	194
1. ANEXO I. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica .....	198
2. ANEXO II. Información para el paciente y consentimiento informado .....	199

3. ANEXO III. Diferencias en función del sexo en IC FEP.....	201
4. ANEXO IV. IC FEP en pacientes octogenarios .....	209
5. ANEXO V. Diferencias en función del Servicio de ingreso .....	214
6. ANEXO VI. Obesidad e IC FEP.....	222
7. ANEXO VII. Anemia e IC FEP.....	227
8. ANEXO VIII. IM funcional e IC FEP.....	232
K. ÍNDICE DE TABLAS.....	242
L. ÍNDICE DE FIGURAS.....	247
M. BIBLIOGRAFÍA.....	251
N. SUMMARY.....	285

# RESUMEN

## **RESUMEN**

### **Título:**

Situación actual de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada en un hospital general nivel 2.

### **Introducción**

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se ha propuesto como elemento diferenciador del síndrome de la IC en dos entidades distintas, entendiendo que los pacientes en IC con FEVI preservada (IC FEP) presentan unas características clínicas y pronósticas específicas.

### **Objetivo**

El objetivo de este estudio fue describir las características clínico-epidemiológicas e identificar los principales factores pronósticos relacionados con la rehospitalización por IC y mortalidad al año de pacientes hospitalizados por IC FEP en un hospital general nivel 2.

### **Material y métodos**

Estudio observacional y prospectivo en el que se incluyeron de forma consecutiva 154 pacientes hospitalizados con diagnóstico de IC FEP, según las clasificaciones propuestas por las principales sociedades científicas, entre mayo de 2011 y mayo de 2012 en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Durante un periodo de seguimiento de un año, se recogieron los datos relacionados con la mortalidad por cualquier causa en todos los pacientes y la rehospitalización por IC de aquellos pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca.

## Resultados

La edad media (DE) fue 81 (9) años, con un mayor porcentaje de ingresos en Medicina Interna. El 63% de los pacientes fueron mujeres. El 87% eran hipertensos, el 53,8% tenían antecedentes de fibrilación auricular y el 53,2% anemia.

El valor predictivo positivo de un electrocardiograma anormal para el diagnóstico de IC FEP según los criterios de Paulus et al fue superior al 95% ( $p < 0,0001$ ). La mediana (RIQ) de la concentración plasmática del NT proBNP fue 1965 ng/l (4016).

La mortalidad al año fue del 24%. En el análisis de regresión logística se identificaron tres predictores independientes de mortalidad: la edad superior a 80 años (OR 5,59; 1,60-22,48 IC 95%,  $p = 0,008$ ), niveles de NT proBNP superiores a la mediana (OR 5,36; 1,84-15,65 IC 95%,  $p = 0,002$ ) y la necesidad de soporte crónico con oxigenoterapia domiciliaria (OR 4,19; 1,51-11,59 IC 95%,  $p = 0,006$ ).

En el modelo predictivo de regresión de Cox, entre los pacientes sin historia de ingresos previos por IC, sólo se asoció a un mayor riesgo de rehospitalización por IC la determinación plasmática de NT proBNP superior a 1822,5 ng/l (HR 3,67; 1,22 – 11,05 IC 95%,  $p = 0,021$ ).

## Conclusiones

La IC FEP es frecuente entre pacientes octogenarios, en los que la edad, la elevación plasmática del NT proBNP y la necesidad de soporte crónico con oxigenoterapia se asocian a mal pronóstico al año de seguimiento.



# **ABREVIATURAS**

## A. ABREVIATURAS

<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular	<b>FEVI:</b>	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
<b>AD:</b>	Aurícula derecha	<b>FG:</b>	Filtrado glomerular
<b>AHA:</b>	<i>American Heart Association</i>	<b>FRA:</b>	Fracaso renal agudo
<b>AI:</b>	Aurícula izquierda	<b>FRCV:</b>	Factores de riesgo cardiovascular
<b>ARA II:</b>	Antagonista de los receptores de la angiotensina II	<b>GRD:</b>	Grupos relacionados con el diagnóstico
<b>AVD:</b>	Actividades de la vida diaria	<b>Hb:</b>	Hemoglobina
<b>CA 125:</b>	Antígeno carbohidrato 125	<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>CAR:</b>	Cardiología	<b>HTA:</b>	Hipertensión arterial
<b>CIA:</b>	Comunicación interauricular	<b>HTP:</b>	Hipertensión pulmonar
<b>CIV:</b>	Comunicación interventricular	<b>HUFA:</b>	Hospital Universitario Fundación Alcorcón
<b>CPAP:</b>	Dispositivo de presión positiva continua en vía aérea	<b>IAM:</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>DC:</b>	<i>Doppler</i> continuo	<b>IC 95%:</b>	Intervalo de confianza al 95%
<b>DE:</b>	Desviación estándar	<b>IC FEP:</b>	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
<b>DM:</b>	<i>Diabetes mellitus</i>	<b>IC:</b>	Insuficiencia cardíaca
<b>dP/dt VI:</b>	Diferencial presión/tiempo del ventrículo izquierdo	<b>IE:</b>	Índice de excentricidad
<b>DP:</b>	<i>Doppler</i> pulsado	<b>IECA:</b>	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
<b>DTDVI:</b>	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo	<b>IM:</b>	Insuficiencia mitral
<b>DTI:</b>	<i>Doppler tissue imaging</i>	<b>IMC:</b>	Índice de masa corporal
<b>ECG:</b>	Electrocardiograma	<b>INR:</b>	<i>International normalized ratio</i>
<b>EE:</b>	Error estimado		
<b>EPOC:</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		
<b>ERC:</b>	Enfermedad renal crónica		
<b>FA:</b>	Fibrilación auricular		
<b>FC:</b>	Frecuencia cardíaca		

<b>IT:</b>	Insuficiencia tricúspide	<b>SAHS:</b>	Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
<b>lpm:</b>	Latidos por minuto	<b>SC:</b>	Superficie corporal
<b>MINT:</b>	Medicina Interna	<b>SEC:</b>	Sociedad Europea de Cardiología
<b>n:</b>	Tamaño muestral	<b>TAPSE:</b>	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
<b>NT proBNP:</b>	Fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral	<b>TAS:</b>	Tensión arterial sistólica
<b>NYHA:</b>	<i>New York Heart Association</i>	<b>TC:</b>	Tomografía computerizada
<b>OCD:</b>	Oxigenoterapia crónica domiciliaria	<b>TDE:</b>	Tiempo de desaceleración de la onda E
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>	<b>TRIV:</b>	Tiempo de relajación isovolumétrica
<b>PCP:</b>	Presión capilar pulmonar	<b>TSH:</b>	Hormona estimulante del tiroides
<b>PSAP:</b>	Presión sistólica de la arteria pulmonar	<b>UW:</b>	Unidades <i>Wood</i>
<b>PTDVI:</b>	Presión telediastólica del ventrículo izquierdo	<b>VD:</b>	Ventrículo derecho
<b>r:</b>	Coefficiente de correlación	<b>VI:</b>	Ventrículo izquierdo
<b>RIQ:</b>	Rango intercuartílico	<b>Vol AI:</b>	Volumen auricular izquierdo
<b>RM:</b>	Resonancia magnética	<b>VTDVI:</b>	Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
<b>ROC:</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>	<b>VTSVI:</b>	Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo
<b>RR:</b>	Riesgo relativo	<b><math>\bar{x}</math>:</b>	Media
<b>RVP:</b>	Resistencias vasculares pulmonares		



# **INTRODUCCIÓN**

## **B. INTRODUCCIÓN**

### **1. Insuficiencia cardiaca**

#### **1.1. Definición de insuficiencia cardiaca**

Se entiende como insuficiencia cardiaca (IC) el trastorno funcional o estructural cardiaco que reduce la capacidad del ventrículo izquierdo (VI) para garantizar el aporte de oxígeno necesario para el metabolismo tisular<sup>1</sup>. Clínicamente se manifiesta por un conjunto de signos y síntomas (síndrome) que permiten su diagnóstico.

#### **1.2. Clasificación**

Arbitrariamente, se ha establecido la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como el criterio diferenciador del síndrome clínico de la insuficiencia cardiaca en dos entidades patológicas distintas: la IC con FEVI preservada (IC FEP) y la IC con función sistólica deprimida.

La FEVI se estima mediante la razón de la diferencia entre el volumen telediastólico y telesistólico ventriculares izquierdos y el volumen telediastólico izquierdo. Se obtiene habitualmente a partir de técnicas de imagen utilizadas rutinariamente en la práctica clínica diaria, como la ecocardiografía, la cardioresonancia magnética (cardioRM) o la ventriculografía isotópica.

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad compleja, multifactorial. Desde un punto de vista fisiopatológico, la percepción de que la insuficiencia cardiaca pueda dividirse en dos fenotipos distintos no es exacta ni real, puesto que en ambos procesos se solapan determinadas alteraciones estructurales y hemodinámicas. Sin embargo, las principales sociedades científicas europeas y americanas<sup>1,2</sup> han optado por esta clasificación en un intento de consenso para facilitar el estudio y tratamiento de estos pacientes.

Son innumerables los temas relacionados con la insuficiencia cardiaca que podrían desarrollarse aquí. He optado por proponer algunas líneas de investigación que puedan ayudar a profundizar en el conocimiento de la IC FEP, en relación con los principales aspectos epidemiológicos, clínicos y pronósticos en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca como diagnóstico principal.

## 2. Epidemiología

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada es difícil de establecer, fundamentalmente por la imprecisión de sus criterios diagnósticos. Según la mayoría de las series publicadas, oscila entre el 40 y el 70%<sup>3,4</sup>. Dadas las características de estos pacientes, previsiblemente la incidencia de la IC FEP crecerá de forma paralela al incremento progresivo de la esperanza de vida de la población<sup>5,6</sup>.

Por razones tanto de prevalencia como de incidencia, el consumo de recursos que se emplea en estos pacientes no es despreciable<sup>7</sup>. Se ha calculado que el presupuesto económico que se destina al tratamiento y seguimiento de los pacientes con IC FEP y de aquellos con disfunción sistólica del VI resulta similar<sup>8</sup>. Uno de los métodos más utilizados para estimar los recursos sanitarios consumidos durante un proceso asistencial lo conforman los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD).

Los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) constituyen un sistema de clasificación que permite relacionar los distintos tipos de pacientes tratados en un hospital, con el coste que representa su asistencia. Al diagnóstico de la insuficiencia cardiaca corresponden principalmente dos GRD: el número 544 y el número 127.

El GRD 544, con un peso de 3,4787, es un GRD médico que agrupa a pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca, arritmia o trastorno de conducción cardiaca y que, además, tienen otro diagnóstico etiquetado de complicación o comorbilidad mayor. Se considera complicación mayor haber precisado marcapasos temporal, gastrostomía, enterostomía, nutrición enteral o parenteral, intubación endotraqueal o ventilación mecánica por determinadas situaciones clínicas. Los diagnósticos de complicación o comorbilidad mayor más frecuentes son: embolia pulmonar, edema agudo de pulmón, insuficiencia respiratoria o renal aguda, shock cardiogénico, parada cardiaca, neumonía, úlcera por decúbito, fibrilación ventricular o septicemia.

El GRD 127, con un peso de 1,4851, es un GRD médico que agrupa a pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca, shock, cardiopatía hipertensiva con fallo congestivo, o enfermedad hipertensiva o cardiorrenal con fallo congestivo y renal.

El perfil clínico de los pacientes ingresados por IC FEP incluidos en este estudio se encuadra mayoritariamente en el GRD 127, dado que sólo se recogieron datos de los pacientes ingresados en Medicina Interna y Cardiología (excluyendo por tanto a pacientes que ingresan en la Unidad de Cuidados Críticos, más susceptibles de haber presentado una complicación o comorbilidad mayor).

### 3. Diagnóstico

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca clásicamente se ha establecido mediante la anamnesis, la exploración física y el resultado de determinadas pruebas complementarias. Una referencia universalmente aceptada es la derivada del estudio de Framingham, publicada en 1971<sup>9</sup>. Se trataba de un estudio de cohortes en el que se siguió durante 16 años a 5.192 personas sanas en el momento del reclutamiento. Se describen una serie de criterios clínicos de forma que la coexistencia de dos criterios mayores o de uno mayor y dos menores implicaría el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (Tabla 1).

**Tabla 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca**

CRITERIOS MENORES	CRITERIOS MAYORES
Edemas maleolares	Disnea paroxística nocturna u ortopnea
Tos con el decúbito	Estertores
Disnea de esfuerzo	Ingurgitación yugular o presión venosa > 16mmHg
Hepatomegalia	Reflujo hepatoyugular
Derrame pleural	Cardiomegalia
Reducción de la capacidad vital 1/3 máxima	Edema agudo de pulmón
Taquicardia (>120 lpm)	Galope por tercer tono
Pérdida de peso ≥ 4,5kg en 5 días (mayor si se atribuye al tratamiento de la insuficiencia cardiaca, menor si se atribuye a otras causas)	

La validez de estos criterios para establecer un diagnóstico de certeza no es absoluta. En este sentido, se ha tratado de establecer la capacidad discriminadora de estos criterios aplicada a pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca, definida como disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección inferior al 45%. Al enfrentar la presencia o ausencia de los criterios de Framingham con el valor de 0,45 de FEVI como patrón oro, la sensibilidad resultó del 92% y la especificidad del 79%. En los pacientes con IC FEP (entendida como FEVI superior al 45%) la rentabilidad diagnóstica de los criterios de Framingham fue menor. Los autores concluyen que, mientras que el hecho de no cumplir los

criterios de Framingham resulta útil para descartar la existencia de IC (alto valor predictivo negativo), fundamentalmente en pacientes con disfunción ventricular, su presencia no confirma el diagnóstico de IC (bajo valor predictivo positivo)<sup>10</sup>. Hallazgos similares se habían encontrado en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI deprimida<sup>11</sup>.

La dificultad en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca radica principalmente en poder establecer con certeza que la situación clínica de un paciente concreto responde a un trastorno funcional o estructural cardíaco<sup>1</sup> y no se deriva de la existencia de otras patologías que la puedan justificar. Este aspecto es particularmente difícil de precisar en la IC FEP. De ahí que desde finales del siglo XX se haya hecho especial hincapié en definir con exactitud los requisitos imprescindibles para el diagnóstico de estos pacientes.

El primer documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) que hizo referencia al diagnóstico de la IC FEP data de 1998<sup>12</sup>. Exigía que se cumplieran tres criterios:

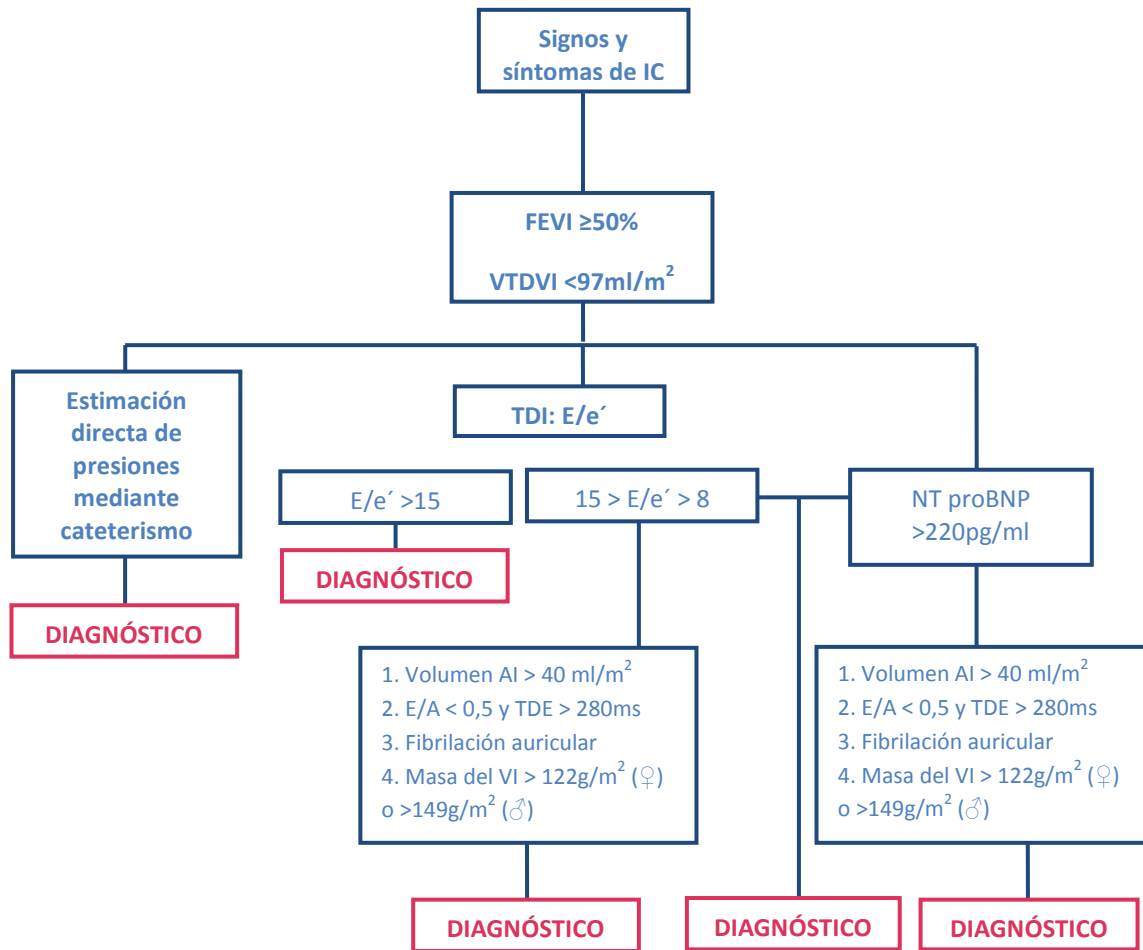
1. Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca: disnea de esfuerzo, ortopnea, ritmo de galope por tercer tono, edema agudo de pulmón o crepitantes húmedos a la auscultación pulmonar.
2. Función sistólica del ventrículo izquierdo normal o levemente deprimida (FEVI  $\geq 45\%$ ) y diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo ajustado a la superficie corporal inferior a  $3,2 \text{ cm/m}^2$  o volumen telediastólico de VI ajustado a la superficie corporal inferior a  $102 \text{ ml/m}^2$ .
3. Alteración de la relajación, distensibilidad o del llenado ventricular, estimada directa o indirectamente.

Unos años más tarde, Vasan et al<sup>13</sup> propusieron una nueva clasificación de la IC FEP catalogándola como definitiva, probable y posible, en función de si cumplían o no una serie de criterios: signos y síntomas de IC, radiografía de tórax compatible, respuesta clínica favorable al tratamiento diurético, FEVI  $>50\%$  (en las primeras 72 horas de ingreso) y demostración de la alteración de la función diastólica mediante un estudio invasivo.

En 2007 se publicó un documento de consenso realizado por las Asociaciones Internacionales de Insuficiencia Cardíaca y de Ecocardiografía de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), que surgió en un intento de unificar conceptos sobre cómo

diagnosticar la IC FEP, con vistas a facilitar el diseño de estudios en este campo<sup>14</sup>. En él se requerían tres condiciones para establecer el diagnóstico de IC FEP (Figura 1):

1. La presencia de signos y/o síntomas de IC.
2. La presencia de una función sistólica ventricular izquierda normal o levemente deprimida (FEVI 45-50%) y un volumen telediastólico del VI inferior a 97ml/m<sup>2</sup>.
3. Evidencia de disfunción diastólica ventricular izquierda (alteración de la relajación del VI o de la distensibilidad miocárdica)



AI: Aurícula izquierda; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia cardiaca; TDI: *Doppler Tissue Imaging*; TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E; VI: Ventrículo izquierdo; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

**Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (Paulus et al)**

En 2012, se publican las Guías de práctica clínica sobre el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca de la SEC. Para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con FEVI deprimida se exige la presencia concomitante de tres circunstancias<sup>1</sup>:

1. Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca.
2. Signos típicos de insuficiencia cardiaca.

### 3. FEVI reducida.

Mientras que para el diagnóstico de IC con fracción de eyección preservada, se requiere además una cuarta condición<sup>1</sup>:

1. Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca.
2. Signos típicos de insuficiencia cardiaca.
3. FEVI normal o levemente reducida, en ausencia de dilatación de ventrículo izquierdo.
4. Cardiopatía estructural significativa (hipertrofia ventricular izquierda o dilatación auricular izquierda) y/o disfunción diastólica.

En este último punto se incluyen los siguientes parámetros ecocardiográficos:

- En primer lugar, se define la hipertrofia ventricular izquierda como un índice de masa ventricular ajustado a una superficie corporal superior a  $95 \text{ g/m}^2$  en mujeres y a  $115 \text{ g/m}^2$  en hombres. Se considera que existe dilatación de la aurícula izquierda cuando el volumen auricular es superior a  $34 \text{ ml/m}^2$ .
- En segundo lugar, se detallan una serie de parámetros ecocardiográficos sugestivos de disfunción diastólica. Según las Guías, ninguno de ellos es suficiente por sí mismo para establecer el diagnóstico de disfunción diastólica. Resaltan dos medidas como las más fiables para determinar que existe alteración en la relajación ventricular: la onda diastólica precoz ( $e'$ ) obtenida mediante Doppler tisular (TDI) y la relación entre la velocidad máxima de la onda E obtenida mediante Doppler pulsado y la onda diastólica precoz ( $e'$ ), esto es el cociente  $E/e'$ .
- Una velocidad máxima de la onda  $e'$  medida mediante Doppler tisular en el anillo mitral septal superior a  $8 \text{ cm/s}$  (o la obtenida en el anillo lateral superior a  $10 \text{ cm/s}$  o la media entre ambas superior a  $9 \text{ cm/s}$ ) se considera sugestiva de elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.
- El cociente entre la velocidad de la onda E del llenado mitral y la onda  $e'$  del Doppler tisular ( $E/e'$ ), que ha demostrado ofrecer una buena estimación de las presiones de llenado, así como de la presión capilar pulmonar media<sup>15</sup>. El cociente  $E/e'$  septal inferior a 8 se asocia a presiones de llenado normales, mientras que si es superior a 15 estarán elevadas. Cuando la relación  $E/e'$  se

encuentra en el rango entre 8 y 15 se exige algún parámetro adicional para establecer el diagnóstico de disfunción diastólica.

Se concluye así que la evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica de VI podría establecerse si se objetiva una onda e' septal inferior a 8 cm/s y/o si la relación E/e' septal es superior a 15.

Por otro lado, una de las novedades en el enfoque diagnóstico que propone esta Guía es la inclusión de un algoritmo diagnóstico aplicable en los casos en los que se sospeche insuficiencia cardiaca aguda o descompensada. Para ello, se establecen dos vías (en ambos casos, se presupone la existencia de clínica sugestiva de IC y la realización previa de un electrocardiograma y una radiografía de tórax):

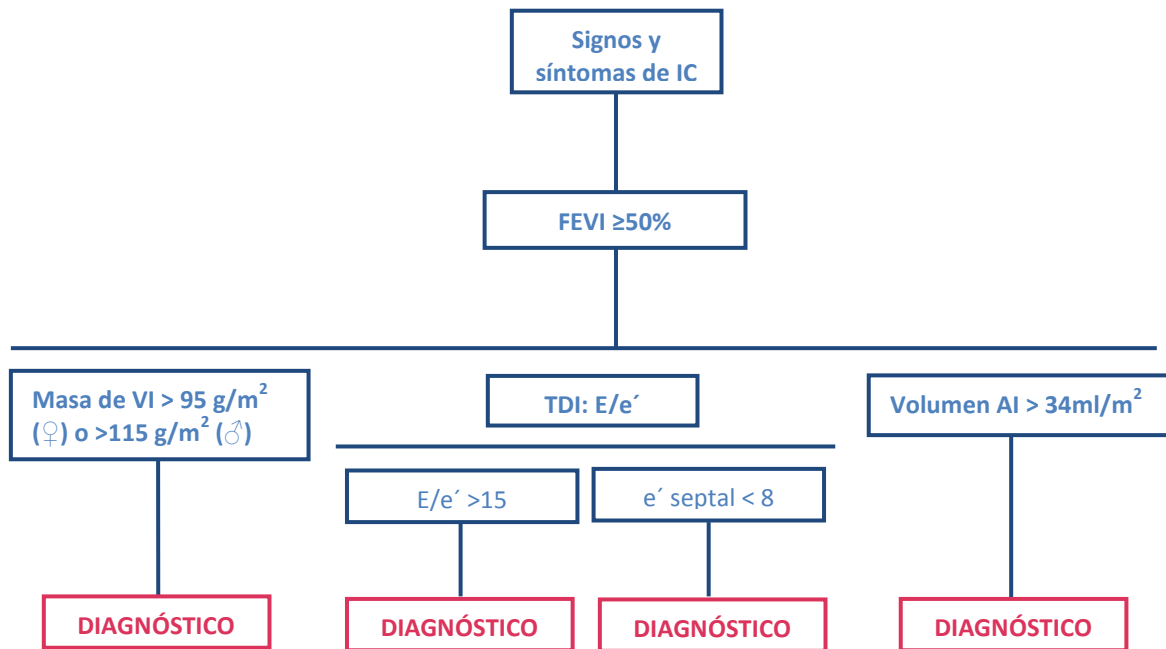
- Vía de los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT proBNP): En el caso de que la determinación plasmática de BNP sea inferior a 100 pg/ml o de NT proBNP inferior a 300 pg/ml y el electrocardiograma (ECG) sea normal el diagnóstico de insuficiencia cardiaca será improbable. En el caso contrario, bien por elevación de BNP o NT proBNP, bien por alteración del ECG, será necesaria la realización de un ecocardiograma para establecer el diagnóstico de IC.
- Vía ecocardiográfica: Consiste en obtener el diagnóstico a través de parámetros ecocardiográficos sugestivos de IC sin necesidad de realizar un análisis de sangre que incluya la determinación de péptidos natriuréticos cerebrales.

En definitiva, según las *Guías europeas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica*, se puede establecer el diagnóstico de IC FEP (siempre y cuando existan síntomas y signos típicos de IC, se excluya dilatación de VI y la FEVI sea normal o levemente deprimida) en los siguientes supuestos (Figura 2):

1. Si se demuestra la existencia de hipertrofia ventricular izquierda: índice de masa ventricular ajustado a la superficie corporal superior a 95 g/m<sup>2</sup> en mujeres y a 115 g/m<sup>2</sup> en hombres.
2. Si existe dilatación de la aurícula izquierda (volumen auricular superior a 34 ml/m<sup>2</sup>).
3. Si existe disfunción diastólica: si la velocidad máxima de la onda e' diastólica precoz obtenida mediante Doppler tisular en el anillo septal es inferior a 8 cm/s (lateral

inferior a 10 cm/s o media entre ambos inferior a 9 cm/s), si la relación E/e' en el anillo mitral septal es superior a 15 o si existe una combinación de ambas.

La determinación de péptidos natriuréticos no es imprescindible, según las guías, para llegar al diagnóstico de esta entidad.



AI: Aurícula izquierda; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia cardiaca; TDI: *Doppler Tissue Imaging*; VI: Ventrículo izquierdo.

**Figura 2. Criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada de la Sociedad Europea de Cardiología**

Recientemente, se han publicado las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Cardiología (*American Heart Association, AHA*) sobre el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>2</sup>. Para el diagnóstico de IC FEP se requiere la presencia de signos o síntomas de IC, evidencia de FEVI normal o preservada y de alteración de la función diastólica (medida directamente mediante cateterismo, o indirectamente mediante estudio Doppler). Dentro de la IC FEP distinguen tres categorías:

- IC diastólica: aquellos pacientes con IC y FEVI igual o superior al 50%, para lo que es necesario excluir que los síntomas sean secundarios a una patología no cardiaca.

- IC con IC FEP *borderline*: comprende a aquellos pacientes con FEVI entre el 41 y el 49%, cuyas características, tratamiento y pronóstico son similares a los que tienen una FEVI  $\geq 50\%$ .
- IC con FEVI restablecida: aquellos pacientes que tuvieron disfunción sistólica y que posteriormente han recuperado una FEVI normal.

En esta Tesis se han empleado como criterios diagnósticos los propuestos por Paulus et al en 2007 y los recomendados por la SEC en 2012, puesto que la AHA no desglosa en qué han de consistir las alteraciones de la función diastólica para considerarse diagnósticas de IC FEP.

#### **4. Pronóstico**

Clásicamente, se ha considerado la disfunción sistólica del VI como uno de los principales determinantes de la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>16,17</sup>. Al introducirse el concepto de IC con fracción de eyección del VI preservada, se planteó la posibilidad de establecer si el pronóstico de los pacientes con FEVI deprimida era realmente peor que el de aquellos con FEVI normal.

La mortalidad de los pacientes con IC FEP oscila entre el 10 y el 30%, siendo superior la que se describe en los estudios observacionales que la de los pacientes incluidos en los grandes ensayos clínicos<sup>18</sup>. Al analizar en detalle los estudios que comparan la mortalidad en pacientes con IC en función de la FEVI se encuentran notables diferencias. Como ejemplo, Owan et al<sup>6</sup> recogieron los datos de pacientes ingresados por IC descompensada en un hospital de Minnesota. De ellos, el 47% tenían una FEVI igual o superior al 50%. La tasa de mortalidad al año de seguimiento en este grupo fue del 29% frente al 32% de la de aquellos pacientes con una FEVI inferior al 50% (HR 0,96; IC 95 0,92-1, p = 0,01). En un subestudio del estudio de Framingham<sup>19</sup>, en el que se incluyeron 73 pacientes con IC y 146 individuos sanos como grupo control, se observó que el pronóstico de los pacientes con IC FEP (FEVI  $\geq 50\%$ ) resultó ser significativamente mejor que el de aquellos con FEVI deprimida. La mortalidad anual de la IC FEP fue del 8,7% mientras que la del grupo con disfunción sistólica fue del 18,9%, superior en ambos casos a la mortalidad del grupo control. Un metanálisis realizado a partir de los datos de 54.416 pacientes incluidos en 31 estudios sobre IC con un seguimiento medio de 47 meses mostró que el riesgo de muerte por cualquier

causa en pacientes con IC FEP era menor que el de los pacientes con FEVI reducida (OR 0,51; IC 95% 0,48 – 0,55)<sup>20</sup>. Otro metanálisis publicado más recientemente incluyendo 41.972 pacientes con IC (FEP definida como  $\geq 50\%$ ) concluía de forma similar: la mortalidad de los pacientes con IC FEP fue menor (HR 0,68; 0,64 – 0,71 IC 95%)<sup>21</sup>. En sentido opuesto, se encuentran referencias como la del estudio de Bhatia et al<sup>22</sup> que analizaron los datos de 2.802 pacientes ingresados por IC en 103 hospitales, de los cuales el 30% presentaba una FEVI  $\geq 50\%$ . No se encontraron diferencias en cuanto a los objetivos primarios (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por IC al año) en función de la FEVI.

Las aparentes contradicciones entre las series que comparan estas dos poblaciones radican principalmente en el tipo de estudio: en los ensayos clínicos aleatorizados la mortalidad fue superior en los pacientes con IC y FEVI reducida<sup>23</sup>, mientras que en los estudios observacionales la mortalidad resultó similar en ambos grupos<sup>18</sup>. Es importante señalar que, entre pacientes ancianos, las diferencias entre la mortalidad de ambos grupos se reducía significativamente<sup>24</sup>. Otro aspecto a considerar, en mi opinión muy relevante, es que el punto de corte para establecer el umbral de FEVI preservada no es uniforme: varía del 35 al 50% según los estudios, lo que sesga de forma considerable los resultados obtenidos.

Otra posible causa que se ha argumentado como alternativa a las diferencias entre la mortalidad en ambos grupos es que exista un “sobrediagnóstico” de IC en el grupo de pacientes con IC FEP, que justificaría que el riesgo de muerte en estos pacientes fuera menor<sup>23</sup>.

Entre las variables que pueden determinar el pronóstico de estos pacientes se encuentra el tratamiento farmacológico implementado. Owan et al<sup>6</sup> compararon la evolución temporal en pacientes con IC en función de la FEVI. Con el paso de los años (seguimiento medio de 10 años) y los consiguientes avances en el tratamiento, la supervivencia de los pacientes con IC y FEVI reducida se vio incrementada, mientras que la de la IC FEP no se modificó, probablemente porque ninguno de los fármacos empleados en el tratamiento médico de los pacientes con IC FEP ha demostrado hasta la fecha mejorar la supervivencia.

La causa de muerte de los pacientes con IC FEP también ha sido analizada, con el fin de que pudiera orientar el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas. Habitualmente es secundaria a una complicación cardiovascular hasta en un 51-60% de los casos, si nos atenemos a los resultados de los estudios observacionales, mientras que alcanza un 70% en los ensayos clínicos<sup>18</sup>. Por otro lado, si se compara con los pacientes con IC y FEVI reducida, la proporción de pacientes que fallecen por una complicación no cardiovascular es significativamente mayor<sup>24</sup>.

Con esta Tesis se pretenden revisar tanto las causas de muerte de estos pacientes como la repercusión de las distintas variables clínicas, ecocardiográficas y de laboratorio que puedan asociarse a un peor pronóstico en una muestra de pacientes con un diagnóstico fehaciente de IC FEP, tanto en el ingreso índice como durante un seguimiento posterior de un año.



# HIPÓTESIS

## **C. HIPÓTESIS**

Los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVI), entendida como aquella superior al 50%, presentan unas características clínicas y pronósticas específicas.



# OBJETIVOS

## **D. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo principal**

Estudiar las principales características clínico-epidemiológicas y relacionadas con el pronóstico al año en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada en un hospital nivel 2.

### **2. Objetivos secundarios**

- Describir los principales aspectos clínico-epidemiológicos de los pacientes hospitalizados por IC FEP en un centro asistencial nivel 2.
- Identificar nuevas variables que puedan contribuir al diagnóstico de estos pacientes.
- Estudiar los factores clínico-epidemiológicos relacionados con la mortalidad.
- Evaluar los factores relacionados con la rehospitalización por IC FEP en pacientes sin historia de ingresos previos por IC.



# **MATERIAL Y MÉTODO**

## **E. MATERIAL Y MÉTODO**

### **1. Diseño del estudio**

Estudio observacional y prospectivo.

### **2. Periodo de estudio**

Desde mayo de 2011 hasta mayo de 2012, con seguimiento a los seis meses y al año desde la inclusión en el estudio hasta mayo de 2013.

### **3. Población de estudio**

Pacientes hospitalizados de forma consecutiva por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada como diagnóstico principal, en los servicios de Cardiología y Medicina Interna en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) de Madrid.

El Hospital Universitario Fundación Alcorcón es una institución sanitaria pública, perteneciente al Servicio Madrileño de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Según la definición propuesta por el Organismo regulador correspondiente pertenece al nivel 2 de asistencia, esto es, se trata de un hospital general de agudos que cuenta con las unidades y servicios necesarios para la asistencia sanitaria al máximo nivel, dentro de la red correspondiente al área de salud, complementado con otros de alta especialización situados en otros centros<sup>25</sup>.

#### **3.1. Criterios de inclusión**

Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de IC con fracción de eyección preservada en los que se cumplían los siguientes requisitos:

- Presencia de signos y síntomas de IC (dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores según los criterios clásicos de Framingham).
- FEVI estimada por ecocardiograma transtorácico igual o superior al 50%.
- Volumen telediastólico del VI inferior a 97ml/m<sup>2</sup>.
- Evidencia de disfunción diastólica (elevación de BNP o NTproBNP o hallazgos ecocardiográficos sugestivos de elevación de la presión telediastólica del VI).

Es necesario señalar que, mientras que para el objetivo de mortalidad se estudió el conjunto de la muestra, únicamente se analizaron los reingresos hospitalarios por IC de los pacientes sin historia de ingresos por esta causa, para evitar un posible sesgo de selección.

### **3.2. Criterios de exclusión**

- IC secundaria a alto gasto (anemia severa, con hemoglobina sérica < 8g/dl, hipertiroidismo, embarazo, fístulas arteriovenosas).
- Enfermedad crónica renal estadio 5d (en programa de diálisis).
- Cardiopatía congénita.
- Valvulopatía aórtica o mitral severa.
- Portadores de prótesis valvular.
- Disfunción sistólica transitoria del VI.
- Edad inferior a 18 años.

## **4. Variables**

### **A. Variables dependientes**

- Mortalidad: se diferenció entre muerte por causa cardiovascular (muerte por progresión de IC, muerte súbita, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo) y muerte por cualquier otra causa.
- Morbilidad: reingresos hospitalarios por IC, por una complicación cardiovascular (síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular) o por una complicación no cardiovascular, durante el seguimiento.

### **B. Variables independientes**

#### **A. ETIOLOGÍA DEL EPISODIO ACTUAL**

- Cardiopatía isquémica: síndrome coronario agudo.
- Endocarditis.
- Miocardiopatía<sup>26</sup>:

##### **a) Isquémica.**

- b) **Hipertrófica:** aumento del grosor o la masa ventricular, en ausencia de carga hemodinámica (patología valvular o historia de HTA) que lo justifique.
- c) **Restrictiva:** enfermedad del miocardio y endocardio que produce disfunción diastólica secundaria a aumento de la rigidez ventricular, con volúmenes diastólicos normales o disminuidos en uno o ambos ventrículos. Se especificó la causa, si se conocía.
- d) **Displasia arritmogénica del ventrículo derecho:** disfunción de VD (global o segmentaria) secundaria a la sustitución fibroadiposa progresiva del miocardio.
- e) **Miocardiopatía no compactada:** presencia de numerosas y prominentes trabeculaciones junto con recesos intertrabeculares profundos en un segmento de la pared ventricular, principalmente a nivel lateral y apical, resultado de una anomalía congénita del desarrollo endomiocárdico.

B. FACTOR PRECIPITANTE:

- Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida: superior a 100 lpm en reposo.
- Otras arritmias supraventriculares.
- Arritmias ventriculares.
- Bradicardia / bloqueo aurículoventricular.
- HTA no controlada.
- Anemia.
- Infección.
- Embolia pulmonar.
- Fármacos.
- Otras causas.

C. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

- **Hipertensión arterial (HTA)<sup>27</sup>:** definida como TA > 140/90 mmHg, obtenida en dos determinaciones de la presión arterial por consulta, en tres visitas espaciadas entre sí al menos dos semanas en pacientes mayores de 18 años, sin tratamiento previo.

Asimismo, se consideraron hipertensos a efectos prácticos todos aquellos pacientes que estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo.

- **Diabetes mellitus (DM)**<sup>28</sup>
    - Glucemia mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día, junto a clínica cardinal de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso).
    - Glucemia basal mayor o igual a 126 mg/dl, al menos en dos ocasiones diferentes.
    - Glucemia mayor o igual a 200 mg/dl dos horas después de una prueba de sobrecarga oral con 75 g de glucosa, al menos en dos ocasiones diferentes.
- Asimismo, se consideró diagnosticado de DM todo aquel paciente que estaba recibiendo tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, o con diagnóstico establecido de DM en tratamiento con dieta.
- **Dislipemia:** determinación de colesterol total mayor de 200 mg/dl y de colesterol LDL >130mg/dl, colesterol HDL <35mg/dl y/o triglicéridos >150 mg/dl o aquellos que estaban en tratamiento hipolipemiente.
  - **Tabaquismo:** activo o previo.

#### D. ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES:

##### I. Historia de insuficiencia cardiaca:

- **Ingresos hospitalarios previos por IC.**
- **Clase funcional NYHA (New York Heart Association):** grado de limitación según los síntomas (disnea, fatiga, palpitaciones) para la actividad física:
  - NYHA I: No existe limitación para la actividad física.
  - NYHA II: Limitación ligera para la actividad física, sin síntomas en reposo.
  - NYHA III: Marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La actividad física más suave que la ordinaria provoca la aparición de disnea, fatiga o palpitaciones.
  - NYHA IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin presentar síntomas, que están presentes incluso en reposo y se acentúan con el esfuerzo.

## **II. Historia de cardiopatía isquémica:**

- a) Diagnóstico previo de:
  - Angina estable.
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST): angina inestable o IAM sin onda Q.
  - Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST): especificar localización.
- b) Enfermedad coronaria documentada mediante coronariografía: enfermedad multivaso, lesión severa (>50%) de tronco coronario izquierdo, oclusión crónica de arteria principal, lesión severa (>70%) de arteria coronaria epicárdica principal, de ramo secundario o de *bypass*.
- c) Revascularización previa (percutánea o quirúrgica): completa o parcial.

## **III. Miocardiopatía**

- a) **Hipertensiva.**
- b) **Isquémica.**
- c) **Hipertrófica.**
- d) **Restrictiva.**
- e) **Displasia arritmogénica de ventrículo derecho.**
- f) **Miocardiopatía no compactada.**

## **IV. Valvulopatía**

## **V. Fibrilación auricular:**

- Diagnóstico reciente: fibrilación auricular registrada por primera vez, independientemente del tiempo de evolución.
- Paroxística: episodio de fibrilación auricular autolimitado generalmente en las primeras 48 horas.
- Persistente: episodio de fibrilación auricular de duración superior a siete días o que ha requerido cardioversión eléctrica o farmacológica para revertir a ritmo sinusal.
- Permanente: ritmo estable en fibrilación auricular, en el que ha optado por el control de la frecuencia cardíaca.

**VI. Enfermedad vascular aterosclerótica:** Cerebrovascular, aórtica, arterial periférica.

**VII. Portador de dispositivo:** Marcapasos.

#### E. OTROS ANTECEDENTES

**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).**

**Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.**

**Anemia:** Determinación analítica en hemograma de hemoglobina (Hb) < 13g/dl en hombres y < 12g/dl en mujeres, pero superior a 8g/dl (la anemia severa constituyó un criterio de exclusión).

**Enfermedad renal crónica (ERC)<sup>29</sup>:** entendida como disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El filtrado glomerular se estimó mediante la fórmula MDRD:

FG estimado =  $186 \times (\text{creatinina (mg/dL)}/88,4) - 1,154 \times (\text{edad}) - 0,203 \times (0,742 \text{ si mujer})$ .

**Índice de comorbilidad de Charlson<sup>30</sup>:**

- Se adjudicó un punto si existía historia previa de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica (incluye claudicación intermitente, *bypass* arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta - torácica o abdominal - de > 6 cm de diámetro), enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad del tejido conectivo (lupus, polimiositis, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide), úlcera gastroduodenal, hepatopatía crónica leve (sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica), *diabetes mellitus* sin evidencia de afectación de órgano diana.
- Se adjudicaron dos puntos en caso de evidencia de hemiplejia o paraplejia, insuficiencia renal crónica moderada/severa (pacientes en diálisis, o bien con creatinina > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida), *diabetes mellitus* con afectación de órgano diana (nefropatía, retinopatía), tumor sólido sin metástasis (excluir

si más de 5 años desde diagnóstico), leucemia aguda o crónica, linfoma.

- Se adjudicaron tres puntos en caso de hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas).
- Se adjudicaron seis puntos si existían antecedentes de tumor sólido con metástasis o si el paciente estaba diagnosticado de SIDA (no únicamente HIV positivo)
- Por cada década superior a los 40 años de edad se sumó un punto a la puntuación total.

**Versión abreviada del índice de Charlson<sup>31</sup>:** Se consideró ausencia de comorbilidad entre 0 y 1 puntos, comorbilidad baja cuando el índice era de 2 y alta comorbilidad cuando era igual o superior a 3 puntos.

Su utilidad pronóstica es similar a corto plazo a la propuesta por Charlson inicialmente, con la peculiaridad de que este índice no contempla la edad.

- Se adjudicó un punto si existía enfermedad vascular cerebral, DM, historia de insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica, demencia o enfermedad arterial periférica.
- Se adjudicaron dos puntos si existía enfermedad renal crónica estadio 5d o neoplasia.

F. TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR PREVIO: medicación que el paciente recibía de forma habitual.

G. MOTIVO DE CONSULTA: síntoma principal (disnea de esfuerzo, disnea de reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, astenia, edemas, dolor torácico, palpitaciones, síncope, oliguria / anuria, disminución de nivel de conciencia, otros).

H. EXPLORACIÓN FÍSICA: peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , calculado mediante la fórmula  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 (\text{m}^2)$ ), primer registro de TA,

saturación basal de O<sub>2</sub> obtenida mediante pulsioximetría, frecuencia cardiaca (lpm) y temperatura que figuren en la historia clínica, signos de congestión (edemas, ingurgitación yugular, hepatomegalia o ascitis) y datos de la auscultación cardiaca y de la auscultación pulmonar.

#### I. ELECTROCARDIOGRAMA<sup>32</sup>

- Ritmo: sinusal, fibrilación auricular, marcapasos, otros.
- Frecuencia (lpm).
- Crecimiento auricular:
  - Aurícula derecha: Aumento de voltaje de la onda P  $\geq 2,5\text{mm}$  en II y/o  $\geq 1,5\text{mm}$  en V<sub>1</sub>.
  - Aurícula izquierda: Onda P  $\geq 0,12\text{s}$ .
- Crecimiento ventricular:
  - Ventrículo derecho: Onda R  $\geq 7\text{mm}$  en V<sub>1</sub>, R/S  $\geq 1$  en V<sub>1</sub> o  $\leq 1$  en V<sub>6</sub>, desviación del eje hacia la derecha.
  - Ventrículo izquierdo: Suma de onda R de V<sub>5</sub> o V<sub>6</sub> y de la onda S de V<sub>1</sub>  $\geq 35\text{mm}$ , R en V<sub>5</sub>  $\geq 26\text{mm}$ .
- Bloqueo AV: primer grado, segundo grado tipo I, segundo grado tipo II o completo.
- Bloqueo de rama: derecha, izquierda, hemibloqueo de rama izquierda anterior o posterior.
- Duración del QRS.
- Signos de isquemia o necrosis.

J. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: realizada durante ingreso. Se incluyeron datos como el aumento del índice cardiorácico (relación entre diámetro horizontal de la silueta cardiaca y el diámetro horizontal torácico superior a 0,5), la presencia de edema intersticial o redistribución vascular, derrame pleural y localización, o un patrón intersticial compatible con edema agudo de pulmón.

#### K. ANÁLISIS DE SANGRE

**Primera determinación analítica:** Hemoglobina (Hb) en g/dl, hematocrito %, leucocitos 10<sup>3</sup>μl, plaquetas 10<sup>3</sup>μl, urea mg/dl, creatinina mg/dl, sodio (Na)

mmol/l, potasio (K) mmol/l, INR, datos de gasometría arterial basal (presión O<sub>2</sub> arterial basal, pH, presión arterial CO<sub>2</sub>), NT proBNP en ng/l.

#### **Determinación al ingreso y determinación máxima de troponina I.**

**Análisis durante el ingreso:** Hb en g/dl, hematocrito %, volumen corpuscular medio (VCM) fl, Hemoglobina corpuscular media (HCM) pg, urea mg/dl, creatinina mg/dl, Na mmol/l, K mmol/l, calcio (Ca) mmol/l, Hierro (Fe), Glucosa (Glc) mg/dl, ácido úrico mg/dl, colesterol total mg/dl, LDL mg/dl, HDL mg/dl, triglicéridos mg/dl, GOT UI/l, GPT UI/l, GGT UI/l, FA UI/l, bilirrubina mg/dl, bilirrubina indirecta mg/dl, proteínas totales g/dl, albúmina g/dl, Hb glicada %, TSH μU/l, T4 libre ng/dl, T3 libre ng/dl, proteína C reactiva (PCR) mg/dl, ferritina, transferrina, vitamina B1 y B12, ácido fólico, CA 125 UI/ml.

#### L. ECOCARDIOGRAMA<sup>33</sup>

En caso de que se realizara un ecocardiograma en las primeras 24h del ingreso hospitalario, se aportaron los datos de éste y del ecocardiograma reglado durante el ingreso.

- **Calidad de la ventana acústica**
- **Paraesternal eje largo:**
  - **Diámetro telediastólico de VI:** a partir de la imagen en modo M (guiada por 2D) del VI en dirección perpendicular al eje mayor del VI entre el borde de las valvas mitrales y los músculos papilares, midiendo la distancia máxima entre el endotelio del septo interventricular y de la pared posterior, expresada en mm. También se consideró válida la medida en eje corto, de la misma forma, a la altura de los músculos papilares.
  - **Diámetro telesistólico de VI:** a partir de la imagen en modo M (guiada por 2D) del VI en dirección perpendicular al eje mayor del VI entre el borde de las valvas mitrales y los músculos papilares, midiendo la distancia mínima entre el endotelio del septo interventricular y de la pared posterior, expresada en mm. También se consideró válida la medida en eje corto, de la misma forma, a la altura de los músculos papilares.

- **Septo interventricular en diástole:** a partir de la imagen en modo M (guiada por 2D) del VI en dirección perpendicular al eje mayor del VI entre el borde de las valvas mitrales y los músculos papilares, midiendo el grosor del septo interventricular en diástole, expresado en mm. También se consideró válida la medida en eje corto, de la misma forma, a la altura de los músculos papilares.
- **Pared posterior en diástole:** a partir de la imagen en modo M (guiada por 2D) del VI en dirección perpendicular al eje mayor del VI entre el borde de las valvas mitrales y los músculos papilares, midiendo el grosor de la pared posterior del VI en diástole, expresada en mm. También se consideró válida la medida en eje corto, de la misma forma, a la altura de los músculos papilares.
- **Fracción de eyección VI (Teichholz):** El equipo estimaba los volúmenes telediastólico y telesistólico a partir de la medida de los diámetros telesistólico y telediastólico de VI mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Volumen diastólico (VD)} = [7/(2,4 + DdVI)] \times DdVI^3$$

$$\text{Volumen sistólico (VS)} = [7/(2,4 + DsVI)] \times DsVI^3$$

DdVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo

DsVI: diámetro telesistólico ventricular izquierdo.

A partir de estos datos estimaba automáticamente la fracción de eyección de VI con la fórmula:

$$\text{Fracción de eyección (FE)} = VD - VS / VD \times 100.$$

- **Masa de VI:** Generalmente estimada automáticamente por el equipo, según la fórmula:

$$\text{Masa VI (g)} = 1.04[(GdPP + GdSIV + DdVI)^3 - DdVI^3] \times 0,8 + 0,6$$

GdPP: espesor de la pared posterior de VI en diástole,

GdSIV: espesor del septo interventricular en diástole,

DdVI: diámetro telediastólico de VI.

- **Diámetro de AI:** a partir de la imagen en modo M (guiada por 2D) perpendicular al eje longitudinal de aorta y aurícula izquierda, se midió la distancia entre pared posterior de aorta y pared posterior

de AI en telesístole, expresada en mm, obteniendo así el diámetro anteroposterior de la AI.

- **Diámetro de TSVI:** en modo 2D se midió la distancia desde el endocardio septal hasta la valva anterior de la válvula mitral, en mesosístole, paralelo al plano valvular y a 0,5-1 cm del orificio valvular, expresada en mm.

- **Apical 4 y 2 cámaras**

- **Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo (VI):** en ápex, se utilizaron dos planos apicales ortogonales (el de cuatro y el de dos cámaras) para realizar la medición del área (trazado manual siguiendo la línea del endocardio, excluyendo los músculos papilares) y del eje largo de la cavidad, en la telediástole. Automáticamente, se dividió la cavidad ventricular en múltiples segmentos, calculando el equipo el volumen de cada uno de ellos y la suma de los volúmenes obtenidos.
- **Volumen telesistólico VI:** en ápex, se utilizaron dos planos apicales ortogonales (el de cuatro y el de dos cámaras) para realizar la medición del área (trazado manual siguiendo la línea del endocardio, excluyendo los músculos papilares) y del eje largo de la cavidad, en la telesístole.
- **Fracción de eyección (Simpson):** a partir de los volúmenes telesistólico y telediastólico de VI obtenidos por planimetría en dos planos, se obtuvo la FEVI.
- **Volumen de aurícula izquierda (AI):** obtenido mediante planimetría en planos apicales de 4 y 2 cámaras de la AI al final de la sístole, según la ecuación (generalmente calculada automáticamente al introducir las medidas en el programa del ecocardiograma):

$$Vol AI = 8/3\pi (A1 \times A2 / L)$$

A1: área obtenida mediante planimetría de la AI en el plano apical cuatro cámaras,

A2: área obtenida mediante planimetría de la AI en el plano apical dos cámaras,

L: diámetro longitudinal desde el punto de cierre de la válvula mitral hasta el techo de la AI (la de menor longitud entre las obtenidas en el 4 y 2 cámaras).

En función de la relación del volumen de AI / superficie corporal ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ) se clasificó la dilatación de AI en:

Leve: 29 – 33

Moderada: 34 – 39

Severa: mayor o igual a 40.

- **Área de aurícula derecha (AD):** en plano apical cuatro cámaras, se realizó un trazado manual del contorno de la AD, desde el plano valvular de la tricúspide, en telesístole. Se consideró dilatada si medía más de  $18 \text{ cm}^2$  o si la relación entre el diámetro horizontal de AD y de AI era  $> 1$ .
- **Dilatación de VD:** se consideró dilatado si la relación entre el diámetro horizontal entre VD/VI era superior a 1 (obtenida en plano apical cuatro cámaras a nivel de tercio medio de ambos ventrículos).

- **Presencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria.**

- **Valvulopatía**

- **Estenosis aórtica (Tabla 2):**

1. Velocidad de flujo aórtico: Doppler continuo (DC) perfectamente alineado con el flujo valvular en plano apical 5 cámaras o, en su defecto, en el plano paraesternal derecho. El ápex de la curva de flujo obtenida expresaba la medida de velocidad máxima en  $\text{m}/\text{sg}$ .

2. Gradiente máximo / medio aórtico: se calculó mediante Doppler (trazado manual de la curva obtenida mediante Doppler continuo a través de la válvula aórtica en plano 5 cámaras) a partir de la ecuación de Bernoulli:

$$\text{Gradiente máximo de presión (mmHg)} = 4 \times [\text{Velocidad máxima (m/s)}]^2$$

3. Área valvular aórtica ( $\text{cm}^2$ ): mediante ecuación de continuidad:

$$AVA_o = \frac{DTSVI^2 \times 0,785 \times ITV \ TSVI}{\text{-----}}$$

### ITV Ao

DTSVI: diámetro de TSVI

ITV TSVI: integral velocidad-tiempo de la curva de velocidad obtenida mediante Doppler pulsado (DP) en apical 5 cámaras en el plano inmediatamente caudal al plano valvular aórtico. Se realizó la planimetría de la curva obtenida siguiendo el borde externo del flujo. En caso de FA se promediaron 5 curvas. En caso de RS, se promediaron 3 curvas.

ITV Ao: integral velocidad-tiempo de la curva de velocidad obtenida mediante DP en apical 5 cámaras en el plano valvular aórtico. Se realizó la planimetría de la curva obtenida siguiendo el borde externo del flujo. En caso de FA se promediaron 5 curvas. En caso de RS, se promediaron 3 curvas.

**Tabla 2. Clasificación de la severidad de la estenosis aórtica**

PARÁMETRO	LEVE	MODERADA	SEVERA
Velocidad máxima (m/sg)	2,6 – 2,9	3 – 4	>4
Gradiente medio (mmHg)	< 20	20 – 40	>40
Área valvular (cm <sup>2</sup> )	>1,5	1-1,5	<1

- **Estenosis mitral (Tabla 3)**

1. Área valvular (cm<sup>2</sup>):

Mediante planimetría del tamaño del orificio valvular anatómico obtenido en eje corto paraesternal a nivel del borde libre de los velos mitrales, en mesodiástole.

Mediante método de hemipresión: se midió en la curva de llenado mitral obtenida con DC, trazando la pendiente de descenso de la velocidad desde la velocidad pico, expresada en cm<sup>2</sup>, mediante la fórmula:

$$AVM = 220 / THP$$

AVM: área valvular mitral

THP: tiempo de hemipresión

2. Gradiente máximo y medio: en plano apical cuatro cámaras, se alineó el haz de Doppler continuo en la dirección del jet mitral. Mediante trazado de la curva de flujo se obtuvieron ambos gradientes mediante la ecuación de Bernoulli (promediando 3 ciclos si RS y 5 si FA).

**Tabla 3. Clasificación de la severidad de la estenosis mitral.**

PARÁMETRO	LEVE	MODERADA	SEVERA
Área valvular (cm <sup>2</sup> )	>1,5	1-1,5	<1
Gradiente medio (mmHg)	<5	5-10	>10

- **Insuficiencia aórtica**: Se valoró el grado de severidad de la insuficiencia aórtica, si existía, en función de los siguientes parámetros:
  1. Relación entre anchura de chorro y diámetro de TSVI: Doppler color en paraesternal eje largo.
    - a) Leve <25%
    - b) Moderada 25-64%
    - c) Severa ≥ 65%
  2. Área del chorro / área TSVI: Doppler color en paraesternal eje corto
    - a) Leve <5%
    - b) Moderada 5-59%
    - c) Severa ≥ 60%
  3. Tamaño de vena contracta
    - a) Leve <0.3 cm
    - b) Moderada 0,3-0,59 cm
    - c) Severa ≥ 0,6 cm
  4. Tiempo de hemipresión:
    - a) Leve >500 ms

- b) Moderada 500-200 ms
  - c) Severa <200 ms
5. Flujo diastólico invertido en aorta descendente proximal: indicador de severidad si era holodiastólico.
  6. Inversión de flujo diastólico en aorta abdominal: indicador de severidad.

- **Insuficiencia mitral:**

**Tabla 4. Evaluación de la insuficiencia mitral**

PARAMETRO	LEVE	MODERADO	SEVERO
Velos mitrales o aparato subvalvular	Normal	Normal o alterado	Alterado / Rotura de velos / Rotura músculos papilares
Área jet	Pequeño jet central (<4cm <sup>2</sup> o <20% área AI)	Variable	Jet central amplio (>10cm <sup>2</sup> o >40% área auricular)
Flujo transmitral	Onda A dominante	Variable	Onda E dominante (>1,2m/s)
Densidad jet	Incompleto	Denso	Denso
Flujo de vena pulmonar	Flujo sistólico predominante	Flujo sistólico atenuado	Flujo sistólico invertido
Diámetro vena contracta (cm)	0,3	0,3 – 0,69	≥0,7
Volumen regurgitante (ml/latido)	<30	30-59	≥60
Fracción regurgitante	<30	30-49	≥50

- **Insuficiencia tricúspide:** Se valoró el grado de severidad de la insuficiencia tricúspide, si existía, en función de los siguientes parámetros:

1. Hallazgos sugestivos de severidad en 2D: *flail*, coaptación incompleta, anillo mayor de 5cm, aplanamiento sistólico y diastólico de septo interventricular, dilatación de vena cava inferior sin colapso inspiratorio.

2. Hallazgos sugestivos de severidad en Doppler: señal densa, triangular, con pico precoz (DC), inversión sistólica de flujo en venas suprahepáticas (DP).

3. Hallazgos sugestivos de severidad en Doppler-color:

Área chorro: leve  $<5\text{cm}^2$ , moderada  $5-10\text{cm}^2$ , severa  $>10\text{cm}^2$

Área chorro / área AD: severa si  $>40\%$

- **Patrón de llenado mitral:** Con DP, desde apical 4 cámaras y con el volumen de muestra a nivel del borde libre de las dos valvas mitrales abiertas en diástole, en el centro del flujo. El registro se realizó a velocidad de  $100\text{mm/s}$ . Se recogieron:
  1. Velocidad máxima onda E
  2. Velocidad máxima onda A
  3. Relación E/A
  4. Tiempo de desaceleración onda E: desde el pico de la onda E se trazó una línea que sigue el contorno de la curva de velocidad hasta el punto en que cortaba con la línea basal.
  5. Tiempo de relajación isovolumétrica de VI: intervalo entre el final de la señal doppler del flujo en TSVI y el comienzo de la señal doppler de llenado mitral.
  6. Patrón de llenado mitral: normal, alteración de la relajación, pseudonormal, restrictivo.
- **dP/dt del VI:** en presencia de insuficiencia mitral, a través del chorro de regurgitación mitral aplicando el Doppler continuo se calculó, mediante el método de Bargiggia, el tiempo que tardaba en acelerarse el flujo de 1 a  $3\text{m/s}$ . La diferencia de presión entre ambos puntos o tasa de ascenso de presión en  $\text{mmHg}$  se consideró normal si era superior a  $1000\text{mmHg/s}$ .
- **Doppler tisular de anillo mitral:** en el anillo mitral septal.
  1. Velocidad onda E´
  2. Velocidad onda A´
  3. Velocidad onda S
  4. Relación E/e´

- **Presencia de derrame pericárdico:** suma de espacios libres de eco anterior y posterior en telediástole.
  1. Leve < 10 mm
  2. Moderado 10-20 mm
  3. Severo >20 mm
- **Vena cava inferior:** se consideró un diámetro normal si era inferior a 18 mm (obtenido desde el plano subcostal con modo M). Permitió estimar de forma indirecta la presión media de AD, de forma que (Tabla 5):

**Tabla 5. Estimación de la presión en aurícula derecha**

VENA CAVA (cm)	PRESION AURÍCULA DERECHA (mm Hg)			
	0%	<50%	>50%	100%
Colapso con inspiración				
<1,8 cm	15	10	5	0
>1,8 cm	20	15	10	5

- **Grosor de pared libre de ventrículo derecho (VD):** medido desde el plano subcostal 4 cámaras en telediástole. Si era superior a 5mm se consideró hipertrofia de VD.
- **Presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP):** gradiente entre VD y AD, en ausencia de obstrucción a la eyección de VD, mediante Doppler continuo aplicando la ecuación de Bernoulli:

$$PSAP (mm Hg) = 4v^2 max + PADm$$

Vmax: Velocidad máxima en m/s de curva de flujo obtenida mediante Doppler continuo alineada con el chorro de insuficiencia tricúspidea en el plano apical 4 cámaras.

PADm: Presión media en aurícula derecha, estimada mediante el diámetro y colapso de la vena cava inferior (subcostal).

En función de la PSAP obtenida, se clasificó la **hipertensión pulmonar** en:

Leve: 36 – 44 mm Hg; Moderada: 45 – 59 mm Hg; Severa  $\geq$  60 mm Hg.

- **TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion):** acortamiento longitudinal de la pared libre de VD. Se estimó en el plano apical 4 cámaras, con modo M, colocando el cursor en el anillo lateral tricuspídeo (con el

transductor centrado en el ápex ventricular). Se midió el desplazamiento del anillo, considerándose normales valores iguales o superiores a 18 mm.

- **Índice de excentricidad:** en plano paraesternal eje corto a la altura de los músculos papilares se calculó el cociente entre la distancia anteroposterior y la septolateral de la cavidad ventricular izquierda. Un valor de 1 tanto en sístole como en diástole se consideró normal.

M. CATETERISMO CARDIACO: Enfermedad coronaria: tipo, revascularización completa o incompleta, número de territorios tratados y tipo de *stent* implantado.

N. RM CARDIACA

Ñ. PRUEBA DE DETECCIÓN DE ISQUEMIA

O. EVOLUCIÓN DURANTE EL INGRESO

- Complicaciones durante el ingreso:
  1. Arritmias.
  2. Fracaso renal agudo: definido como un incremento 1,5 veces superior al de la creatinina previa<sup>34</sup>.
  3. Hiponatremia: determinación de sodio en plasma inferior a 135 mmol/l.
  4. Hiperpotasemia: determinación de potasio en plasma superior a 5,5 mmol/l.
  5. Infección nosocomial.
  6. Gota.
  7. Complicación cardiovascular: síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular.
- Tratamiento de las complicaciones.
- Duración en días del ingreso hospitalario.
- Éxito. Causa de muerte intrahospitalaria.

P. TRATAMIENTO AL ALTA

## 5. Fuente de recogida de datos

Los datos de la anamnesis inicial se recogieron mediante una entrevista con el paciente y a través de los datos disponibles en la historia clínica electrónica.

Los informes analíticos se consultaron a través del gestor de peticiones clínicas (GPC) de Laboratorio del HUFA. Los datos procedentes de otras pruebas complementarias realizadas se obtuvieron de los informes recogidos en la historia clínica del paciente (ecocardiograma, radiografía, espirometría, datos de cateterismo, resonancia magnética nuclear, espirometría, ergometría).

## **6. Fases y desarrollo**

Diariamente se revisaron los ingresos por IC en Medicina Interna y Cardiología. Se propuso la participación en el estudio a todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión en las primeras 24-48h de ingreso hospitalario. A aquellos que aceptaron y firmaron el consentimiento informado, se les solicitaron las pruebas complementarias previstas (ecocardiograma y análisis de sangre).

## **7. Análisis de datos**

En el análisis descriptivo, las variables categóricas se presentan con su distribución de frecuencias e intervalo de confianza (IC) al 95% y las cuantitativas con medidas de posición (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos, utilizando la media (DE) cuando la distribución fue normal y en caso de no normalidad, la mediana (RIQ). Se compararon las variables cualitativas mediante el test de  $\mu^2$  o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los valores esperados fueran menores de 5. Al comparar variables cuantitativas de distribución normal con variables cualitativas de dos categorías se utilizó la prueba de la  $t$  de Student o el equivalente no paramétrico  $U$  de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales y test de comparación de medianas. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

Se realizó un modelo predictivo de regresión logística, con el objeto de evaluar la asociación de aquellas variables que en análisis crudo el resultado de la  $p$  del contraste fue inferior a 0,15. Se presentan los *odds ratios* (OR) ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

La calibración del modelo se realizó mediante la prueba de bondad de ajuste de *Hosmer-Lemeshow* y la discriminación a partir de las curvas *ROC* sobre las probabilidades predichas por el modelo.

Se realizó un estudio de supervivencia, mediante el método de *Kaplan-Meier* y un análisis de regresión de *Cox* con el fin de determinar las variables predictoras de ingreso por insuficiencia cardiaca.

Se han realizado curvas *ROC* para definir los mejores puntos de corte de las variables *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE), NT proBNP, albúmina sérica y antígeno carbohidrato CA 125 en relación con la mortalidad y reingreso.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 y el nivel de significación para los contrastes fue del 5%.

## **8. Aspectos éticos y confidencialidad**

Todos los investigadores y personal implicado en el proyecto conocían y respetaron las regulaciones locales e internacionales en el ámbito de las consideraciones éticas para la experimentación en humanos; bien la declaración de Helsinki con sus revisiones, bien el informe Belmont y otros documentos afines. Además, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología, se solicitó la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (Anexo I).

Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos en el estudio (Anexo II), y se entregó una copia a cada participante.

Se tuvieron en cuenta las medidas establecidas en la Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos (LORTAD) 15/1999 de 13 de diciembre (RCL 1999,3058).

No existe conflicto de intereses.

## **9. Búsqueda bibliográfica**

Se realizó una búsqueda en la literatura científica en las bases de datos *PubMed-Medline*, WOK, IME y EMBASE en los últimos 10 años, lo que mostró un total

de 3,124 referencias bibliográficas relacionadas con insuficiencia cardiaca con FEP, bajo la siguiente estrategia de búsqueda: ("*Heart Failure, Diastolic*"[Mesh] OR *heart failure preserved ejection fraction* OR "*diastolic heart failure*") AND (*diagnosis* OR *epidemiology* OR *mortality* OR *prognosis*) Filters: *published in the last 10 years*. Los idiomas empleados fueron castellano, inglés, francés, italiano y portugués.

Se empleó el programa informático *RefWorks* para la gestión, organización, sistematización e integración de las referencias bibliográficas. Las referencias que conforman el apartado bibliografía han sido citadas según el estilo *Vancouver*.



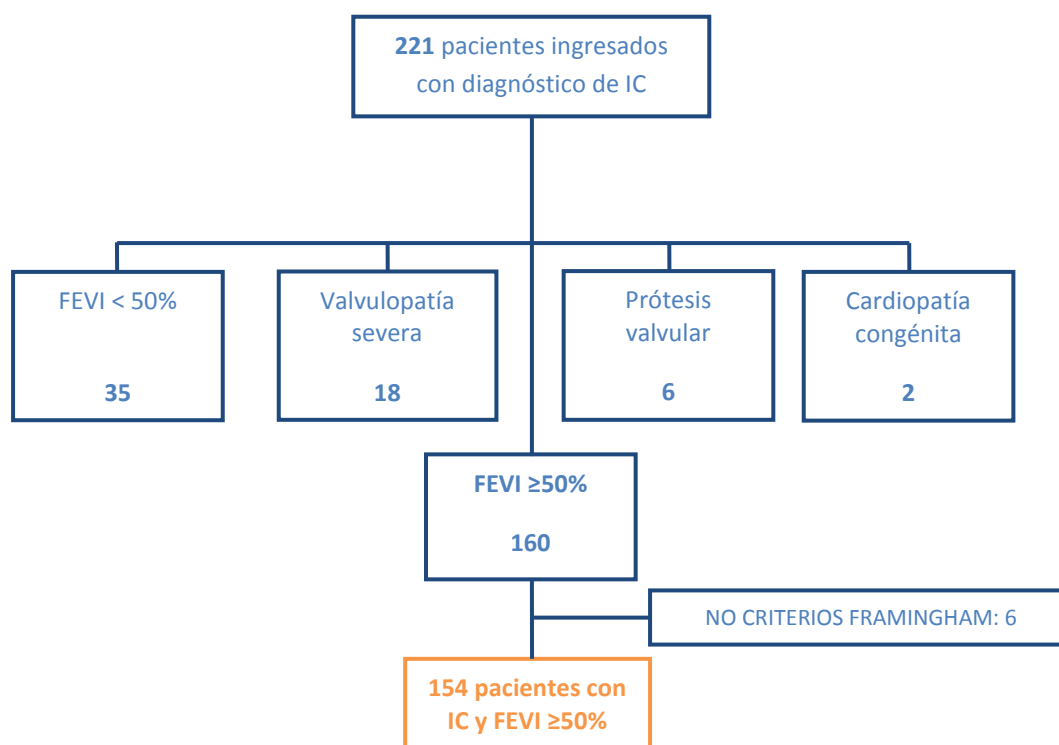
# RESULTADOS

## F. RESULTADOS

### 1. Clasificación de la muestra según los distintos algoritmos diagnósticos.

De forma consecutiva, se recogieron los datos pertenecientes a 221 pacientes con diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca al ingreso en los servicios de Cardiología o Medicina Interna. Se excluyeron aquellos pacientes en los que figuraba entre sus antecedentes la existencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

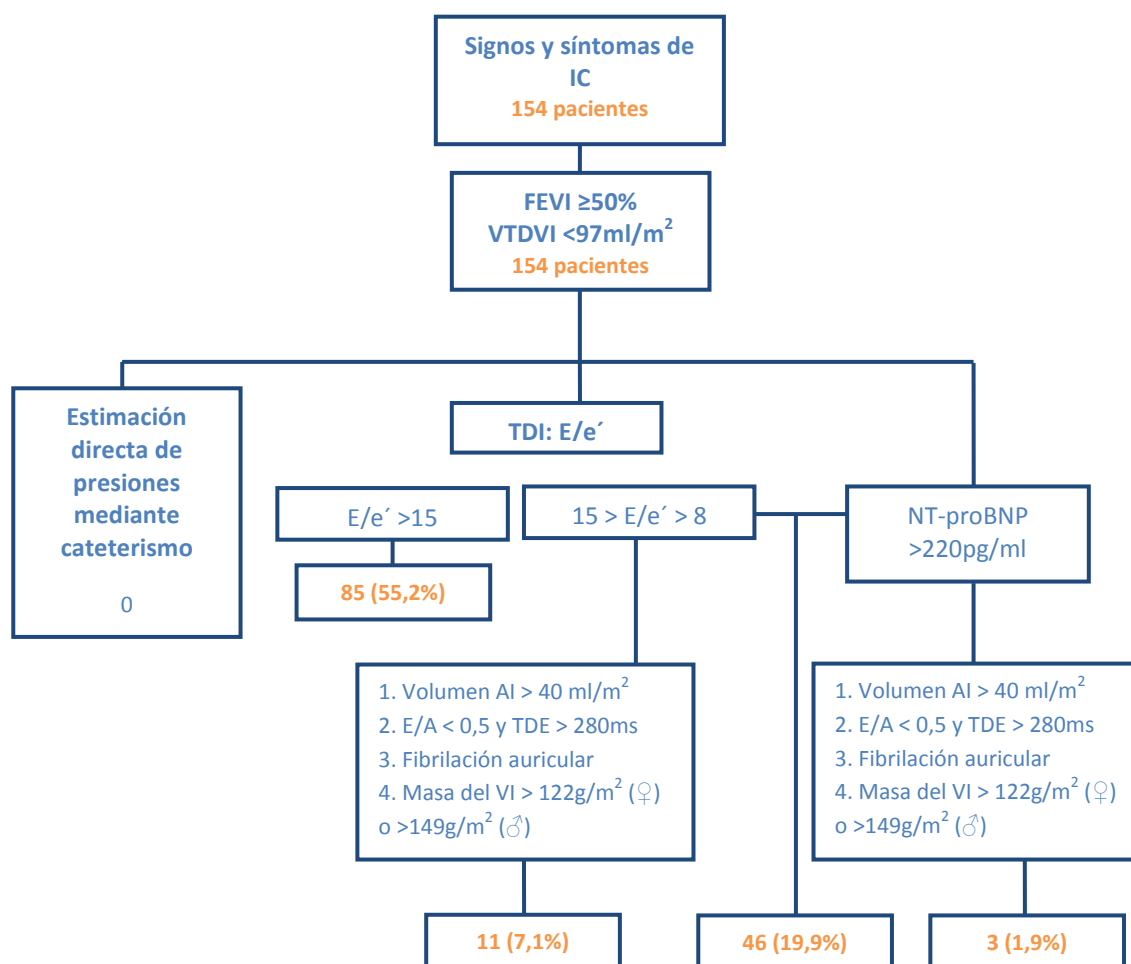
De estos 221 pacientes se excluyeron 6 pacientes portadores de prótesis en posición mitral o aórtica, 2 pacientes con historia de cardiopatía congénita (comunicación interauricular *ostium secundum* y comunicación interventricular), 18 pacientes en los que se objetivó valvulopatía severa mitral o aórtica en el ecocardiograma y 35 pacientes en los que se documentó una FEVI inferior al 50% por Simpson y Teichholz (Figura 3). Se analizaron los datos de los 160 pacientes restantes. De éstos, 6 no cumplían los criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca por lo que no se incluyeron en el estudio. Por tanto, la población a estudio estaba constituida por 154 pacientes con IC y FEVI igual o superior al 50%.



IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Figura 3. Diagrama de inclusión de pacientes en el estudio.**

Entre los 154 pacientes, en el 53,2% (82 pacientes) de los casos se trataba del primer ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada. De estos 82 pacientes, 2 fallecieron durante el ingreso índice. Se analizaron los datos del seguimiento de los 80 pacientes que ingresaron por primera vez por IC como apartado específico, con idea de evitar el posible sesgo de selección derivado de un estadio más avanzado de IC.



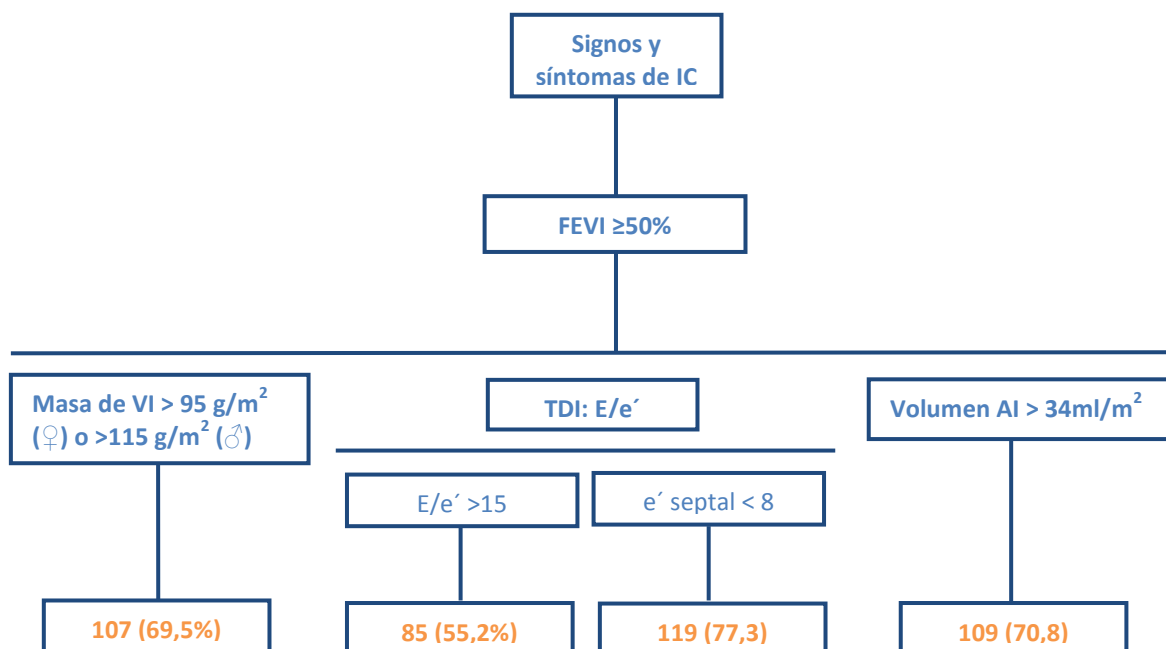
AI: Aurícula izquierda; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia cardiaca; TDI: *Doppler Tissue Imaging*; TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E; VI: Ventrículo izquierdo; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

**Figura 4. Distribución de la muestra según los criterios de Paulus et al**

De los pacientes incluidos en el estudio, el 97,4% cumplían los criterios diagnósticos de IC FEP, atendiendo a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)<sup>1</sup>. Este porcentaje se reducía al 94,2% si se seguían los criterios del documento de consenso para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con FEVI preservada de Paulus et al<sup>14</sup>.

La distribución de los pacientes en función de los criterios de Paulus et al quedaría de la siguiente manera: en el 55,2% se documentó una relación E/e' septal con Doppler tisular (TDI) superior a 15. En el 29,9% de los pacientes se cumplía la asociación de relación de E/e' septal entre 8 y 15 y una determinación de NT-proBNP superior a 220pg/ml. En el 7,1% se documentó la combinación de E/e' medial entre 8 y 15 y uno de los parámetros sugestivos de disfunción diastólica que se citan en dicho documento, mientras que en el 1,9% restante se cumplía la asociación entre un valor de NT-proBNP superior a 220pg/ml con algún otro de estos parámetros (Figura 4).

La distribución de los pacientes en función de los criterios de la SEC se recoge en la Figura 5.



AI: Aurícula izquierda; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia cardiaca; TDI: *Doppler Tissue Imaging*; VI: Ventrículo izquierdo.

**Figura 5. Distribución de la muestra según los criterios de la SEC**

## 2. Características clínico-epidemiológicas de la población estudiada.

### 2.1. Aspectos socio-demográficos.

Las principales características sociodemográficas de la población estudiada se describen en la Tabla 6. El 63% de los pacientes eran mujeres. La edad media fue de 81

años (79 años en los varones y 83 años en las mujeres), con un rango de edad comprendido entre los 55 y los 102 años.

La mediana (RIQ) de la duración del ingreso fue de 7,14 (4) días. El 80,5% de los pacientes ingresó en la Unidad de Medicina Interna. Un 29,2% de los ingresados precisaba ayuda para realizar las actividades básicas de la vida diaria (valorado según el índice de Barthel), un 75,6% de ellos fueron mujeres. El 22,1% de los pacientes residía en un centro geriátrico, de los que el 79,4% fueron mujeres.

**Tabla 6. Características sociodemográficas (global y por sexo).**

Variables	Global n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	p
Pacientes	154 (100)	57 (37)	97 (63)	
Edad*	81 (9)	79 (9)	83 (8)	0,271
Institucionalizado	34 (22,1)	7 (20,6)	27 (79,4)	0,025
DAVD	45 (29,2)	11 (24,4)	34 (75,6)	0,038
Ingreso Medicina Interna	124 (80,5)	44 (35,5)	80 (64,5)	0,424

\*Datos expresados en media (desviación estándar, DE). DAVD: Dependientes para actividades básicas de la vida diaria.

## 2.2. Factores de riesgo cardiovascular

En la Tabla 7 se recoge la distribución de los factores clásicos de riesgo cardiovascular (FRCV). La media (DE) del índice de masa corporal (IMC) fue 29,92 (6,0) kg/m<sup>2</sup>, 30,1 kg/m<sup>2</sup> para los varones (en rango de obesidad tipo I) y 29,8 kg/m<sup>2</sup> para las mujeres (en rango de sobrepeso).

**Tabla 7. Factores de riesgo cardiovascular (global y por sexo).**

FRCV	Global n = (%)	Hombres n = (%)	Mujeres n = (%)	p
Pacientes	154 (100)	57 (37)	97 (63)	
HTA	134 (87)	49 (36,6)	85 (63,4)	0,767
Dislipemia	68 (44,1)	31 (45,6)	37 (54,4)	0,050
<i>Diabetes mellitus</i>	58 (37,6)	25 (43,1)	33 (56,9)	0,224
Obesidad	66 (42,8)	26 (39,4)	40 (60,6)	0,596
Tabaquismo	9 (5,8)	8 (88,9)	1 (11,1)	<0,001
Extabaquismo	27 (17,5)	23 (85,2)	4 (14,8)	<0,001

### 2.3. Historia de cardiopatía

Se describían antecedentes de cardiopatía isquémica en un 14,9% de los pacientes, 10 hombres y 13 mujeres (Tabla 8).

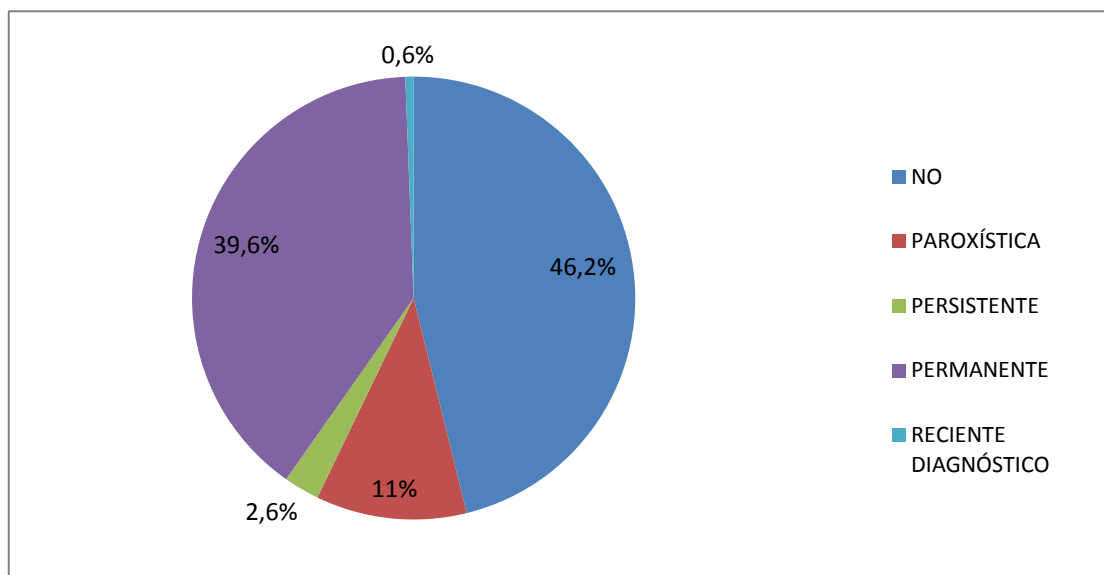
**Tabla 8. Antecedentes de cardiopatía isquémica.**

	SI n (%)	NO n (%)	TOTAL n (%)
Síndrome coronario agudo con elevación ST	12 (7,8)	142 (92,2)	154 (100)
IAM sin onda Q	13 (8,4)	141 (91,6)	
Angina inestable	2 (1,3)	152 (98,7)	
Angina estable	1 (0,6)	153 (99,4)	

El 31,8% de los pacientes tenía antecedentes de miocardiopatía hipertensiva. Sólo tres pacientes tenían diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica. Ninguno de los 154 pacientes estaba diagnosticado de miocardiopatía restrictiva, displasia arritmogénica de ventrículo derecho, miocardiopatía no compactada, disquinesia apical transitoria, o miocarditis.

### 2.4. Historia de fibrilación auricular

El 53,9% de los pacientes tenía historia de fibrilación auricular (FA). La Figura 6 resume su distribución según la clasificación actual de la SEC<sup>35</sup>.



**Figura 6. Antecedentes de fibrilación auricular**

La distribución por sexos de los antecedentes de fibrilación auricular se resume en la Tabla 9. El 39,6% de los pacientes estaba en FA permanente, entre los cuales el 57,4% eran mujeres ( $p = 0,045$ ).

**Tabla 9. Antecedentes de fibrilación auricular (global y por sexo).**

Fibrilación auricular	Global n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	<i>p</i>
NO	71 (46,2)	26 (36,6)	45 (63,4)	0,926
SI:	83 (53,8)	31 (37,3)	52 (62,7)	
PAROXÍSTICA	17 (11)	3 (17,6)	14 (82,4)	0,060
PERSISTENTE	4 (2,6)	1 (25,0)	3 (75,0)	1,000
PERMANENTE	61 (39,6)	26 (42,6)	35 (57,4)	0,045
RECIENTE DIAGNÓSTICO	1 (0,6)	1 (100)	-	1,000

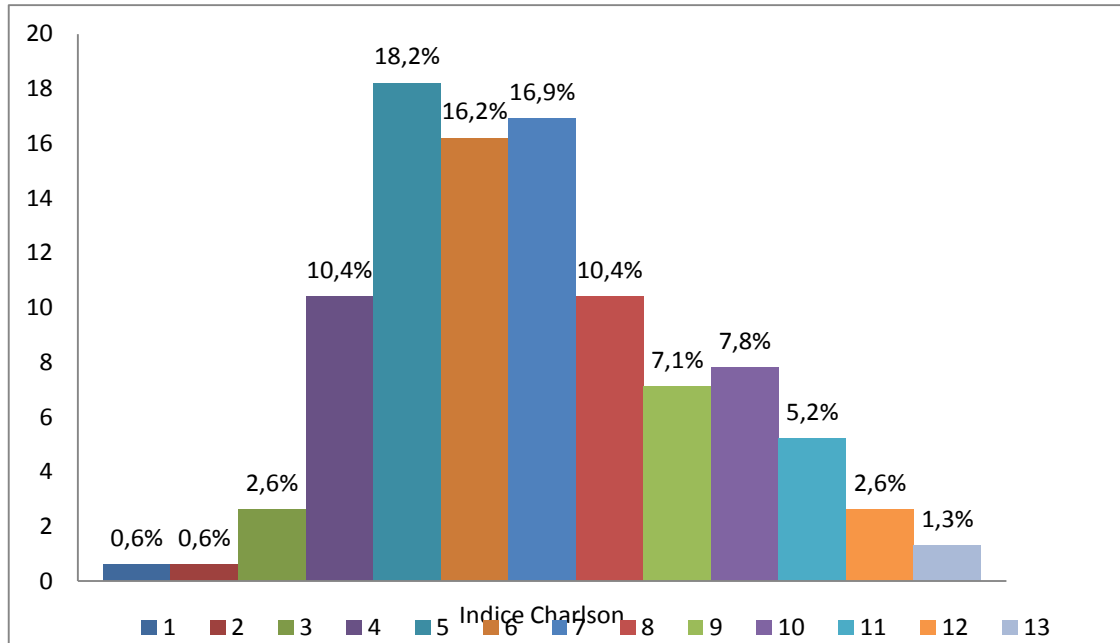
## 2.5. Comorbilidad: índice de Charlson

El índice de Charlson medio (DE) en la muestra estudiada fue de 6,88 (2,38), 6,91 (2,34) en hombres y 6,87 (2,42) en mujeres ( $p = 0,908$ ). Según la versión abreviada (que excluye entre otros parámetros la edad), el índice de Charlson medio (DE) general fue de 2,01 (1,27), siendo de 2,18 (1,19) en hombres y 1,91 (1,30) en mujeres ( $p = 0,207$ ).

La proporción de pacientes con un índice de Charlson ajustado por edad sugestivo de comorbilidad alta que ingresaron en Medicina Interna fue superior a la de Cardiología (86,4% frente a 13,6%,  $p < 0,0001$ ). Al emplear el índice de Charlson abreviado se mantenía la diferencia (97,9% ingresan en Medicina Interna frente a un 2,1% que ingresan en Cardiología,  $p < 0,0001$ ).

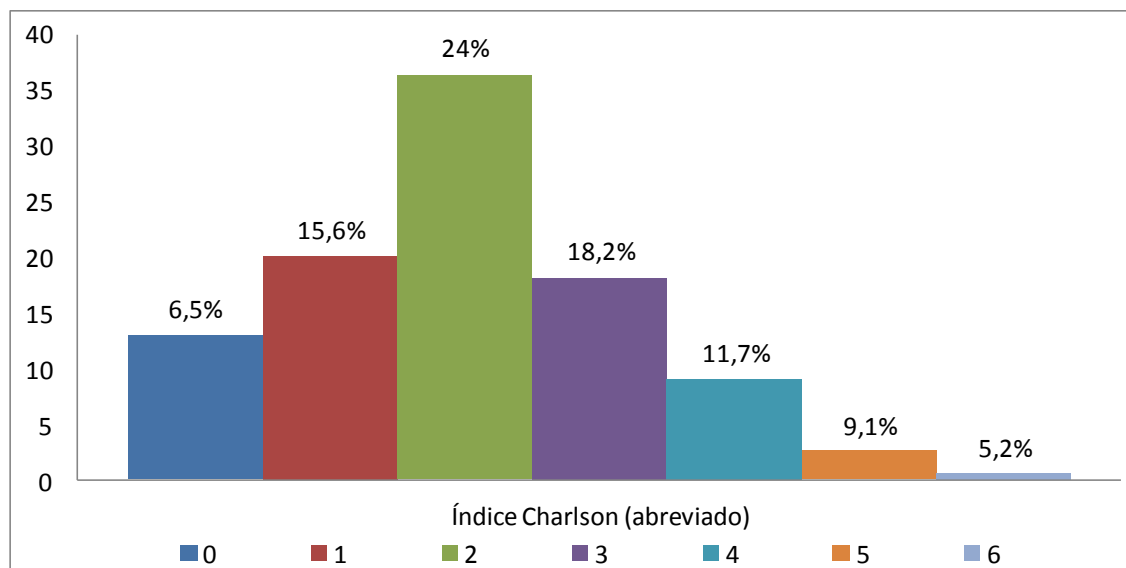
En los pacientes con un índice de Charlson ajustado a la edad superior a 3 puntos la mediana (RIQ) de la duración del ingreso fue de 7 (6) días, mientras que en los que tenían un índice entre 0 y 3 puntos, la mediana (RIQ) de la duración del ingreso fue de 5 (5) días,  $p = 0,058$ . Al comparar la mediana (RIQ) de la duración del ingreso en función de la comorbilidad estimada por el índice de Charlson abreviado, ésta fue de 5 (5) días en los pacientes con un índice entre 0 y 3 puntos y de 8 (6) días en aquellos con un índice superior a 3 puntos (alta comorbilidad), sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,862$ ).

La Figura 7 muestra gráficamente la distribución de la población en función de su puntuación en la escala de Charlson ajustada por edad. El grueso de los pacientes se agrupaba en el rango comprendido entre 4 y 8 puntos, indicativo de mayor comorbilidad.



**Figura 7. Índice de Charlson ajustado por edad**

La distribución de la muestra en función de la versión abreviada del índice de Charlson se refleja en la Figura 8. En el 69,5% de los pacientes el índice de Charlson abreviado fue inferior a 3, punto de corte establecido como asociado a mayor comorbilidad.



**Figura 8. Índice de Charlson (versión abreviada)**

## 2.6. Comorbilidad: otras patologías.

Cuatro pacientes, tres mujeres y un varón, eran portadores de marcapasos.

En la Tabla 10 se resumen algunas de las patologías de la población estudiada y su distribución atendiendo al sexo. Entre ellas, la más frecuente es la anemia. Menos de una cuarta parte del total de los pacientes (22%) tenían historia conocida de enfermedad renal crónica. El 49,9% presentaba neumopatía significativa (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea-hipopnea del sueño o antecedente de embolia pulmonar).

**Tabla 10. Comorbilidad: distribución global y por sexo.**

Patología	Global n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	p
EPOC	54 (35,1)	28 (51,9)	26 (48,1)	0,005
Anemia	82 (53,2)	25 (30,5)	57 (69,5)	0,073
SAHS	17 (11,0)	7 (41,2)	10 (58,8)	0,706
ERC	34 (22,0)	18 (52,9)	16 (47,1)	0,029
Demencia	24 (15,6)	6 (25)	18 (75)	0,185
Embolia pulmón	6 (3,9)	-	6 (100)	0,085
ACV	31 (20,1)	9 (29,0)	22 (71,0)	0,303
EVP	11 (7,1)	6 (54,5)	5 (45,5)	0,211
DM con afectación órganos diana	36 (23,3)	13 (36,1)	23 (63,9)	0,898

ACV: Accidente cerebrovascular; DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; EVP: Enfermedad vascular periférica; SAHS: Síndrome apnea hipopnea del sueño.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue más frecuente entre los varones ( $p = 0,005$ ). No se encontraron diferencias significativas entre las medianas de los niveles de NT proBNP entre los dos grupos, ni tras categorizar el NT proBNP según el punto de corte diagnóstico de 220 pg/ml propuesto por la SEC. Tampoco se encontró relación entre la EPOC y el resto de criterios ecocardiográficos sugestivos de elevación de la presión telediastólica izquierda ni con la historia de fibrilación auricular. Se encontraron diferencias significativas en la presentación clínica inicial de estos pacientes: los pacientes con historia de EPOC presentaron con menos frecuencia dos criterios mayores de la clasificación de Framingham (42,6% frente a 64% de aquellos sin diagnóstico de EPOC) y con más frecuencia un criterio mayor y dos menores (57,4% frente al 36%),  $p = 0,011$ . Al desglosar los diferentes criterios se observó que los pacientes con diagnóstico de EPOC describían con menor frecuencia disnea paroxística

nocturna ( $p = 0,043$ ) y presentaban con más frecuencia edemas en la exploración física en Urgencias ( $p = 0,019$ ).

### **3. Características del ingreso hospitalario**

#### **3.1. Situación clínica inicial**

El 53,2% de los pacientes ingresaba por primera vez por insuficiencia cardiaca descompensada. El motivo de consulta más frecuente fue la disnea de esfuerzo (97,4%). El 100% de los pacientes presentaban una situación hemodinámica estable a su llegada al Servicio de Urgencias del hospital por lo que no fue necesario el uso de un soporte farmacológico inotrópico en el tratamiento inicial en ningún caso.

En el 66,9% de los casos se registró una saturación basal de oxígeno inferior al 90% en el registro inicial de constantes: se asoció de forma significativa al uso domiciliario crónico de oxigenoterapia ( $p < 0,001$ ), al diagnóstico previo de EPOC ( $p = 0,048$ ) y al patrón de infiltrado alveolar bilateral sugestivo de edema agudo de pulmón ( $p = 0,030$ ).

La media (DE) de la tensión arterial sistólica (TAS) fue 142 (29) mmHg y la diastólica (TAD) 76 (14) mmHg. La frecuencia cardiaca media (DE) recogida en la valoración inicial fue 92 (27) lpm. Un 9,7% de los pacientes presentaba hipotensión arterial sistólica (TAS  $< 100$  mmHg) en el momento inicial, mientras que en el 50% de los pacientes se registró una TAS  $> 140$  mmHg.

Se documentó taquicardia en reposo en el 32,5% de los casos, de los cuales el 16% presentaba taquicardia sinusal y el 84% restante, FA o flúter auricular ( $p = 0,002$ ).

#### **3.2. Presentación clínica: criterios de Framingham**

De los 154 pacientes incluidos en el estudio, 87 pacientes (56,5%) cumplían dos criterios mayores y 67 (43,5%) un criterio mayor y dos menores de la clasificación de Framingham. Su distribución se muestra en detalle en las Tablas 11 y 12.

**Tabla 11. Criterios de Framingham: distribución de los criterios mayores.**

Criterios mayores	NO n (%)	SI n (%)	No descrito n (%)
Disnea paroxística nocturna	82 (53,2)	23 (14,9)	49 (31,8)
Ingurgitación yugular	60 (39)	49 (31,8)	45 (29,2)
Cardiomegalia	24 (15,6)	127 (82,5)	3 (1,9)
Reflujo hepatoyugular	11 (7,1)	1 (0,6)	142 (92)
Edema agudo de pulmón	138 (89,6)	16 (10,4)	-
Crepitantes	50 (32,5)	104 (67,5)	-
Tercer ruido	134 (87)	2 (1,3)	18 (11,7)
Pérdida peso >4,5kg en 5 días	3 (1,9)	1 (0,6)	150 (97,4)

**Tabla 12. Criterios de Framingham: distribución de los criterios menores.**

Criterios menores	NO n (%)	SI n (%)	No descrito n (%)
Edemas	34 (22,1)	117 (76)	3 (1,9)
Tos	109 (70,8)	44 (28,6)	1 (0,6)
Disnea	4 (2,6)	150 (97,4)	-
Derrame pleural	78 (50,6)	74 (48,1)	2 (1,3)
Taquicardia (>120lpm)	126 (81,8)	28 (18,2)	-
Hepatomegalia	136 (88,3)	5 (3,2)	13 (8,4)

lpm: latidos por minuto.

### 3.3. Etiología

Cuatro pacientes presentaban síntomas y signos de insuficiencia cardiaca en el seno de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (infarto agudo de miocardio sin onda Q).

En el 64,3% de los pacientes los hallazgos ecocardiográficos fueron compatibles con miocardiopatía hipertensiva y en 5 (3,2%) sugerían miocardiopatía hipertrófica.

### 3.4. Factor precipitante

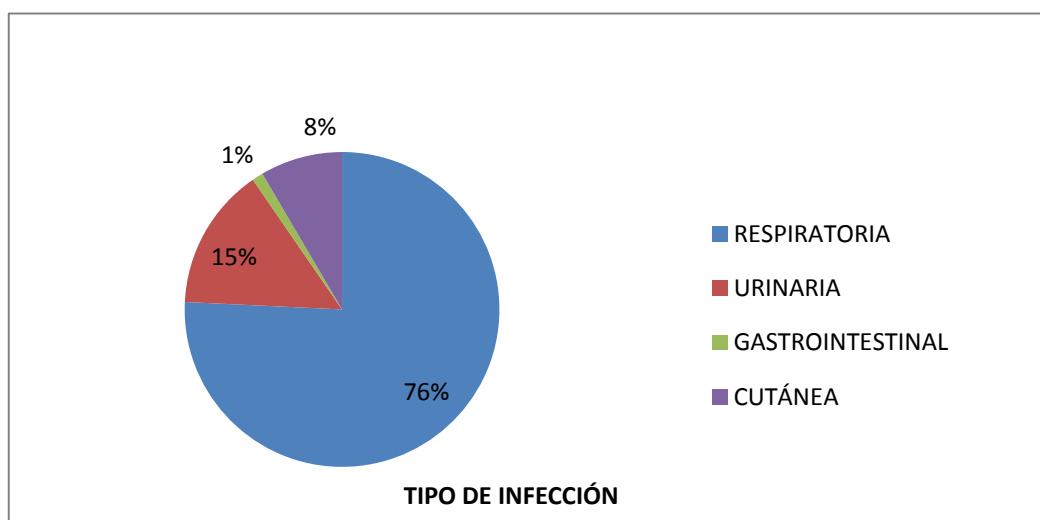
En el 76,6% de los pacientes se identificó la presencia de al menos un factor precipitante o agravante del episodio de insuficiencia cardiaca (Tabla 13). En 9,1% de los casos existía más de un factor precipitante.

**Tabla 13. Factores precipitantes identificados**

Factor precipitante	NO n (%)	SI n (%)
FA rápida	124 (80,5)	30 (19,5)
Anemia (Hb>8g/dl)	151 (98,1)	3 (1,9)
Embolia pulmón	153 (99,4)	1 (0,6)
Hipertensión arterial (TAS >160mmHg)	152 (98,7)	2 (1,3)
Bradiarritmias	152 (98,7)	2 (1,3)
Taquicardia supraventricular	151 (98,1)	3 (1,9)
Infección	72 (46,8)	82 (53,2)
Fármacos (incumplimiento / AINES)	133 (92,9)	11 (7,1)

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; FA: fibrilación/flúter auricular; Hb: hemoglobina; TAS: tensión arterial sistólica.

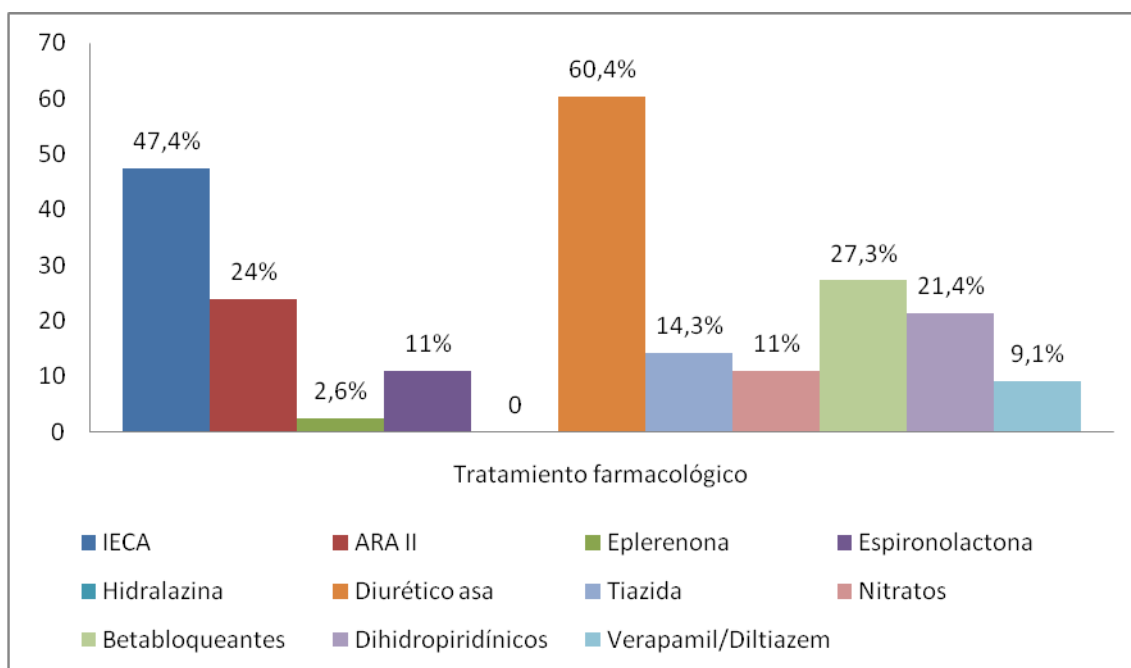
En un 53,2% de los casos la presencia de un proceso infeccioso fue la causa de la descompensación de la insuficiencia cardiaca, siendo la infección respiratoria el tipo más frecuente (Figura 9).



**Figura 9. Infección como factor precipitante del episodio de IC**

### 3.5. Tratamiento farmacológico al ingreso

En la Figura 10 se resume la medicación antihipertensiva o antianginosa que los pacientes tomaban de forma habitual. El 60,4% de los pacientes estaba en tratamiento con un diurético de asa. El 27,3% recibía algún betabloqueante. El 47,4% estaba en tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y el 24% lo estaba con un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II).



**Figura 10. Tratamiento farmacológico antihipertensivo / antianginoso**

Entre los pacientes que habían ingresado previamente por IC, el 58,3% de los pacientes estaba en tratamiento con IECA y el 12,5% con algún ARA II. El 80,6% de los pacientes tomaba de forma habitual un diurético de asa y el 27,8% estaba en tratamiento con algún betabloqueante.

El 18,8% de los pacientes tomaba digoxina habitualmente. Dos pacientes (1,2%) estaban en tratamiento antiarrítmico con flecainida y 7 (4,5%) con amiodarona. Ningún paciente recibía ivabradina o dronedarona. Se analizó la relación entre la historia de FA y el tratamiento con algún fármaco cronotropo negativo, encontrando que en estos pacientes era más frecuente estar tomando betabloqueantes (69% frente al 31% de los pacientes sin historia de FA,  $p = 0,021$ ), verapamil o diltiazem (92,9% frente al 7,1%,  $p = 0,002$ ) y digoxina (89,7% frente a 10,3%,  $p < 0,0001$ ). El 74,3% de los pacientes con historia de FA estaba en tratamiento anticoagulante ( $p < 0,0001$ ).

El 39% de los pacientes tomaba estatinas. El 15,6% recibía hierro oral a diario para el tratamiento de la anemia. Cuatro pacientes (2,6%) tenían prescrita la administración de eritropoyetina subcutánea semanal. Tres pacientes (1,9%) dormían habitualmente con un dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). El 18,2% de los pacientes tenía prescrita la utilización de oxigenoterapia durante al menos 16 horas al día (incluyendo las nocturnas).

En lo que respecta al tratamiento anticoagulante, el 50% de los pacientes tomaba acenocumarol de forma crónica (ningún paciente recibía tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales). Un 33,1% de los pacientes estaba en tratamiento con algún antiagregante plaquetario (ácido acetilsalicílico o clopidogrel). El 9,1% de los pacientes tomaba simultáneamente un fármaco antiagregante y uno anticoagulante.

### **3.6. Exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso**

#### **3.6.1. Electrocardiograma**

En el electrocardiograma (ECG) realizado al ingreso, el 34,4% de los pacientes estaba en ritmo sinusal, mientras que el 58,4% de los pacientes estaba en fibrilación auricular. En dos de los pacientes se documentó estimulación por el marcapasos en el ECG realizado en Urgencias.

El 17,5% de los ECG mostraba un trastorno de conducción tipo bloqueo de rama (13% bloqueo de rama derecha y 4,5% bloqueo de rama izquierda). El 10,4% de los ECG mostraba alteración de la conducción del nodo auriculoventricular, siendo la más frecuente el bloqueo auriculoventricular de primer grado (7,8%), seguido del bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I (Wenckebach) en el 1,9%. Un paciente presentaba un bloqueo auriculoventricular completo.

Un 39,6% de los ECG cumplía criterios de hipertrofia ventricular izquierda y el 10,4% de hipertrofia de ventrículo derecho.

Si se considera como ECG normal aquel en ritmo sinusal, en ausencia de bloqueo auriculoventricular o de rama (parcial o completo), sin criterios de hipertrofia ventricular ni de crecimiento auricular ni alteración significativa de la repolarización, encontramos que 15 pacientes (9,2%) de este estudio cumplían estos requisitos. El

valor predictivo positivo de un ECG anormal para el diagnóstico de IC FEP según los criterios de Paulus et al<sup>14</sup> resultó del 96,4%. Se observó que aquellos pacientes con un ECG patológico presentaban valores de NT proBNP superiores a 220 pg/ml en mayor proporción que aquellos con un ECG normal (92,8% frente a 7,2%,  $p = 0,022$ ), pero no se encontró relación con los parámetros ecocardiográficos sugestivos de disfunción diastólica ( $E/e'$ ,  $e'$  septal).

### 3.6.2. Análisis de sangre

En el hemograma, la hemoglobina media (DE) fue de 12,2 (2,4) g/dl. El 50% de los pacientes estaba anticoagulado con acenocumarol en el momento del ingreso: de estos, en el 87% de los pacientes el tratamiento anticoagulante estaba indicado por fibrilación auricular. El INR medio (DE) en el análisis realizado en Urgencias entre los pacientes anticoagulados con acenocumarol fue 2,4 (1,2). En la Tabla 14 se muestra la distribución de los pacientes con indicación de anticoagulación y en tratamiento con acenocumarol en función de la primera determinación analítica de INR realizada en Urgencias. Entre los pacientes en los que estaba indicado el tratamiento con acenocumarol por historia de fibrilación auricular, el 64,6% estaba correctamente anticoagulado ( $p = 0,891$ ).

**Tabla 14. Anticoagulación en pacientes en tratamiento con acenocumarol**

	No FA n (%)	Paroxística n (%)	Persistente n (%)	Permanente n (%)
INR $\geq 2$	8 (10,4)	8 (10,4)	2 (2,6)	32 (41,6)
INR $< 2$	4 (5,2)	4 (5,2)	2 (2,6)	17 (22,1)

FA: Fibrilación auricular; INR: *International Normalized Ratio*.

Las variables analíticas solicitadas en la determinación bioquímica de la muestra sanguínea se recogen en la Tabla 15.

Entre los pacientes con historia de dislipemia y en tratamiento con estatinas, el colesterol total medio (DE) fue de 150 (38) mg/dl, frente a 171 (29) mg/dl de los pacientes que no estaban en tratamiento hipolipemiante con estatinas ( $p = 0,037$ ). El colesterol LDL también resultó significativamente menor entre los pacientes que estaban recibiendo estatinas, con una media (DE) de 88 (34) mg/dl frente a 110 (25) mg/dl de los que no las tomaban,  $p = 0,017$ . La determinación de hormonas tiroideas

(TSH, T3 libre y T4 libre) se encontraba en el rango normal en el 100% de los pacientes, al igual que la vitamina B1.

**Tabla 15. Resumen de las principales variables analíticas**

Parámetro	X	DE	Valores normales
Glucosa (mg/dl)	136	48	70-110
Creatinina (mg/dl)	1,32	0,84	0,6-1,4
Urea (mg/dl)	57	28	10-50
FG estimado (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	49	13	>60
Na (mmol/l)	137	5	135-147
K (mmol/l)	4,2	0,6	3,5-5
Mg (mmol/l)	2	0,3	1,7-2,5
PCR* (mg/dl)	17,9	36,7	0 -5
NT proBNP* (ng/l)	1965	4016	0-450
Colesterol total (mg/dl)	157	37	0-200
Colesterol LDL (mg/dl)	95	31	0-160
Colesterol HDL (mg/dl)	39	12	>40
Triglicéridos (mg/dl)	108	44	0-150
Proteínas totales (g/dl)	6,5	0,7	6-8
Albúmina (g/dl)	3,7	0,4	3,5-5,2
Ácido úrico (mg/dl)	8,8	10,2	6-8
Hierro (µg/dl)	45,7	25,8	60-160
Ferritina* (ng/ml)	97,5	163	20-300
Transferrina (ng/ml)	227	55	200-360
Antígeno CA 125* (U/ml)	28,9	65,2	0-35
Glicohemoglobina (HbA <sub>1c</sub> ) %	5,9	1,1	4-5,2

\*Datos expresados en mediana (RIQ). FG: Filtrado glomerular (MDRD-4). PCR: proteína C reactiva

### 3.6.3. Radiografía de tórax

En la radiografía realizada en Urgencias, en el 83,6% de los pacientes se encontró un índice cardiotorácico superior a 0,5. El 79,9% presentaba redistribución

vascular y un 9,1% infiltrado intersticial bilateral sugestivo de edema agudo de pulmón. Existía derrame pleural en el 51,9% de los casos: 30,5% derrame pleural bilateral, 15,6% derecho y 5,8% izquierdo.

#### 3.6.4. Ecocardiograma transtorácico

La ventana acústica para la realización del ecocardiograma se describió como pésima en el 1,3% de los estudios, mala en el 20,8%, aceptable en el 49,4% y buena en el 28,6%. En todos los pacientes se determinó la FEVI según las fórmulas de Teichholz y de Simpson. Ambas eran superiores al 50% en el 100% de los pacientes. Del mismo modo, se estimó un volumen telediastólico de ventrículo izquierdo inferior a 97ml/m<sup>2</sup> en todos los pacientes, con una media (DE) de 41 (18) ml/m<sup>2</sup> para los varones y de 35 (15) ml/m<sup>2</sup> en las mujeres (Tabla 16). La función sistólica del ventrículo derecho estimada mediante el método TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) resultó normal (superior a 17 mm) en el 74% de los pacientes. El TAPSE medio (DE) del global de la muestra fue de 20 (4) mm. El grosor medio (DE) de la pared libre del ventrículo derecho fue de 6 (2) mm. Existía derrame pericárdico en 27 pacientes (17,5%), pero en ningún caso supuso un compromiso hemodinámico.

El patrón de llenado mitral fue sugestivo de alteración de la relajación en el 29,9% de los casos, pseudonormal en el 6,5%, restrictivo en el 3,9% y monofásico por fibrilación auricular en el 59,7%. En el 55,2% de los pacientes se encontró una relación E/e' septal superior a 15. En el 42,9% la relación E/e' septal estaba entre 8 y 15.

**Tabla 16. Valores ecocardiográficos ajustados por superficie corporal y sexo.**

Parámetro	Varón $\bar{X}$ (DE)	Mujer $\bar{X}$ (DE)	p
DTDVI/SC (cm/m <sup>2</sup> )	2,6 (0,3)	2,7 (0,5)	0,13
VTDVI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	41 (18)	35 (15)	0,04
VTSVI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	14 (8)	12 (6)	0,05
Masa VI/SC (g/m <sup>2</sup> )	124 (36)	122 (40)	0,8
Vol AI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	53 (35)	51 (29)	0,7
Área AI (cm <sup>2</sup> )	29 (9)	27 (7)	0,1
FEVI Teichholz	62 (10)	64 (9)	0,4
FEVI Simpson	65 (8)	64 (8)	0,5

AI: Aurícula izquierda. DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. SC: Superficie corporal. Vol: Volumen. VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

La media (DE) de relación E/e' medial y lateral en los casos en los que se realizó el ecocardiograma con ritmo estimulado por marcapasos fue de 14 (4) y de 12 (3), respectivamente.

Al comparar los hallazgos ecocardiográficos en función del ritmo, se observó que la velocidad máxima de la onda E fue significativamente mayor y el tiempo de desaceleración de la onda E significativamente menor en los pacientes en FA. No se encontraron diferencias para la relación E/e' ni en el anillo septal ni en el lateral (Tabla 17).

**Tabla 17. Valores ecocardiográficos en el estudio Doppler y Doppler tisular.**

Parámetro	Ritmo sinusal $\bar{x}$ (DE)	Fibrilación auricular $\bar{x}$ (DE)	p
Tiempo de relajación isovolumétrica (ms)	77 (22)	66 (17)	0,020
Onda E mitral (cm/s)	85,5 (33)	113 (34)	<0,0001
Onda A mitral (cm/s)	106 (43)	-	-
E/A	0,9 (0,5)	-	-
e' septal (cm/s)	5,6 (2)	7,1 (1,9)	<0,0001
e' lateral (cm/s)	7,2 (2,4)	9 (2,7)	0,001
E/e' medial	17 (9)	16 (6)	0,643
E/e' lateral	13 (6)	13 (6)	0,932
Tiempo desaceleración onda E (ms)	250 (103)	206 (80)	0,005

#### 3.6.4.1. Relación entre variables ecocardiográficas y NT proBNP.

Al analizar la relación entre los diferentes criterios diagnósticos ecocardiográficos y la determinación de NT proBNP en plasma (Tabla 18), se observó una correlación estadísticamente significativa entre el NT proBNP con el cociente E/e' obtenido en el anillo septal (p = 0,002):

**Tabla 18. Relación entre variables y tiempo de realización del estudio ecocardiográfico**

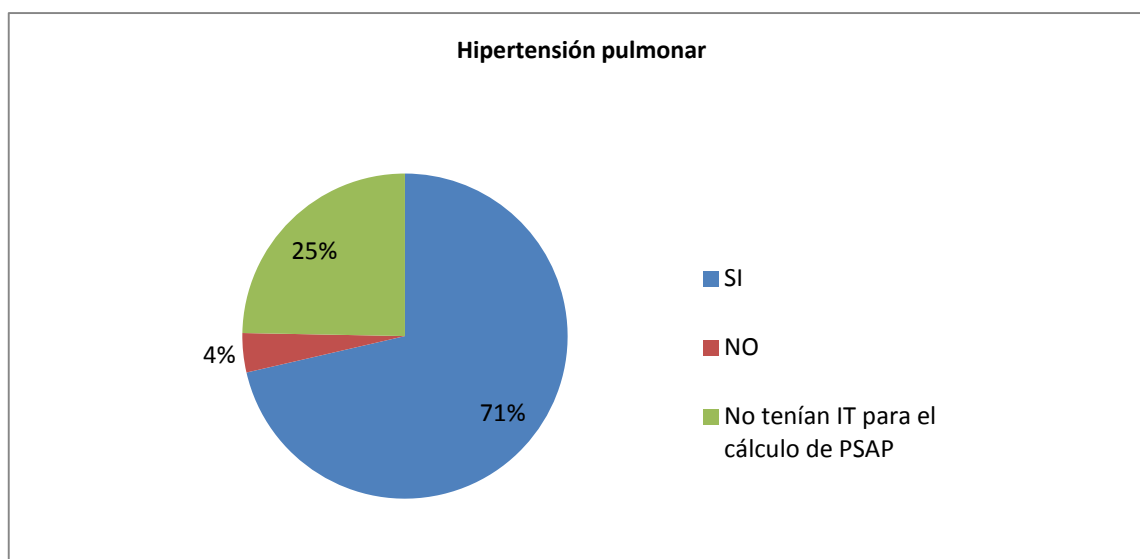
Variable	NT proBNP Coeficiente de correlación (r)	p
Onda E mitral	0,172	0,043
Onda e' (TDI)	-0,062	0,481
E/e' lateral	0,144	0,131
E/e' medial	0,257	0,002
TAPSE	-0,293	<0,0001
Diámetro vena cava	0,249	0,003
PSAP	0,273	0,005
Pared VD	0,207	0,016
Volumen AI / SC	0,208	0,056
VTDVI / SC	0,129	0,152
Masa / SC	-0,047	0,593
TDE	-0,279	0,001

AI: Aurícula izquierda; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; SC: Superficie corporal; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E; TDI: *Doppler Tissue Imaging*; VD: Ventrículo derecho; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

#### 3.6.4.2. Hipertensión pulmonar

El chorro de insuficiencia tricuspídea se pudo detectar en el 75% de los pacientes, documentándose hipertensión pulmonar (HTP, definida como una presión sistólica de la arteria pulmonar, PSAP, superior a 35 mmHg) en el 71% (Figura 11). La media (DE) de la PSAP fue de 57mmHg (16).

La PSAP se relacionó de manera significativa con parámetros ecocardiográficos indicadores de elevación de la presión telediastólica izquierda, como la relación E/e' y con los niveles plasmáticos de NT proBNP. Además, se observó una relación significativa entre la PSAP y determinados signos ecocardiográficos indirectos de HTP, como la dilatación de la vena cava inferior, el espesor de la pared libre del VD o un TAPSE disminuido (Tabla 19).



IT: Insuficiencia tricúspide. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

**Figura 11. Hipertensión pulmonar**

Al tratar de establecer diferencias entre la HTP en pacientes con patología pulmonar conocida y aquellos sin historia de neumopatía no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 19. Correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar y otras variables**

Variable	PSAP Coeficiente de correlación (r)	p
Onda E	0,182	0,051
Onda e´	0,008	0,935
E/e´ lateral	0,210	0,036
E/e´ medial	0,186	0,046
TAPSE	-0,036	0,704
Diámetro vena cava	0,384	<0,0001
NT proBNP	0,273	0,005
Pared VD	0,421	<0,0001
Volumen AI / SC	-0,064	0,576
VTDVI / SC	-0,008	0,939
Masa / SC	-0,015	0,876
TDE	-0,167	0,079
IMC	-0,125	0,182
Edad	0,032	0,733

AI: Aurícula izquierda; IMC: Índice de masa corporal; SC: Superficie corporal. TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*;

TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E; VD: Ventrículo derecho; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

El 34,5% de los pacientes en los que se pudo obtener la PSAP, presentaba hipertensión pulmonar severa (PSAP superior a 60 mmHg). Entre los pacientes con HTP severa, el grosor parietal medio (DE) de la pared libre del VD resultó significativamente mayor: 7,3 (2,4) mm, frente a 5,7 (1,9) mm en los pacientes con PSAP inferior a 60 mmHg, ( $p < 0,0001$ ). No se encontró relación significativa entre la presencia de derrame pericárdico y la HTP severa (Tabla 20).

Los pacientes con HTP severa presentaron con más frecuencia disfunción sistólica del VD (RR 1,9; IC 95% 1,03 – 3,47,  $p = 0,038$ ). En presencia de disfunción sistólica del ventrículo derecho, la PSAP media fue de 63,2 mmHg (DE 19,7), mientras que en aquellos pacientes con función sistólica del ventrículo derecho preservada resultó ser de 54,8 mmHg (DE 14,3),  $p = 0,014$ .

El índice de excentricidad del VI superior a 1 en sístole fue más frecuente entre los pacientes con HTP severa (69,6% frente al 26,1% en pacientes con PSAP < 60mmHg,  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 20. Relación entre signos ecocardiográficos de HTP severa y disfunción VD**

Parámetro	TAPSE $\geq$ 17mm n (%)	TAPSE<17mm n (%)	RR	IC 95%	p
Índice de excentricidad en sístole >1	12 (48)	13 (52)	2,46	1,48 – 4,08	0,001
PSAP >60 mmHg	25 (62,5)	15 (37,5)	1,90	1,03 – 3,47	0,038
Derrame pericárdico	20 (74,1)	7 (25,9)	0,99	0,49 – 2,01	0,995
VD/VI > 1	14 (70,0)	6 (30,0)	0,90	0,66 – 1,21	0,452
Colapso vena cava con inspiración <50%	30 (61,2)	19 (38,8)	1,92	1,14 – 3,22	0,015

PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo.

En el análisis multivariable, la disfunción sistólica del VD se asoció con la edad y el índice de excentricidad en sístole superior a 1 (Tabla 21). No se encontró significación estadística para el resto de variables clínicas analizadas (historia de neumopatía, PSAP >60mmHg, índice de Charlson, sexo, NT proBNP, IM, volumen auricular, dP/dt VI, FEVI, E/e', enfermedad renal crónica, anemia, tratamiento con

oxígeno domiciliario, taquicardia, hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria al ingreso, signos de fallo derecho como la ingurgitación yugular, la presencia de edemas, hepatomegalia o de elevación de transaminasas, fibrilación auricular, bloqueo de rama derecha, filtrado glomerular).

Los resultados del test de bondad de ajuste mediante la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostraron una adecuada calibración del modelo ( $p=0,833$ ), es decir, no se encontraron diferencias entre el modelo observado en nuestra muestra frente a lo esperado.

El poder de clasificación adecuado del modelo, estimado mediante curvas ROC a partir de las probabilidades predichas, fue del 81,3%.

**Tabla 21. Análisis multivariable: disfunción sistólica del ventrículo derecho**

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	1,10	1,04 – 1,17	0,002
Obesidad	0,24	0,08 – 0,67	0,007
Índice excentricidad en sístole >1	4,22	1,48 – 12,00	0,007

### 3.6.5. Cateterismo cardiaco

Se realizó una coronariografía diagnóstica en nueve pacientes (5,8%). La indicación para realizar esta prueba en dos de los casos fue por síndrome coronario agudo sin elevación del ST. En cuatro de estos pacientes se realizó una coronariografía por elevación de marcadores de necrosis miocárdica en el contexto de fibrilación auricular rápida. En tres pacientes se solicitó para descartar la enfermedad coronaria como parte del estudio de la etiología de la IC y en un paciente con clínica de angina y diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica.

Entre todos ellos, sólo dos presentaron enfermedad coronaria severa. En el primero se describía una lesión severa de un vaso principal, consiguiéndose la revascularización completa de forma percutánea; en el segundo caso se objetivó enfermedad coronaria multivaso, y se llevó a cabo una revascularización percutánea incompleta.

Sólo se realizó un cateterismo derecho para completar el estudio de hipertensión pulmonar en un paciente.

### **3.6.6. Resonancia magnética cardiaca**

Se realizó una cardio-resonancia magnética en un caso para confirmar el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica.

### **3.6.7. Prueba de detección de isquemia**

Se realizó un estudio con gammagrafía de perfusión miocárdica con metoxi-isobutilisonitrilo (MIBI) tras la administración de dipiridamol intravenoso en un paciente, resultando negativa para isquemia.

### **3.6.8. Diagnóstico de embolia pulmonar.**

En el 16,2% de los casos se solicitó un estudio complementario para descartar una embolia pulmonar como causante del cuadro. En 9,1% de los casos se solicitó un TC torácico y en el 7,1% una gammagrafía de perfusión pulmonar. Se alcanzó el diagnóstico de TEP en 3 pacientes.

## **3.7. Complicaciones clínicas durante el ingreso hospitalario**

El 16,2% de los pacientes sufrió algún tipo de complicación arrítmica: el 14,9% en forma de taquiarritmia y de bradicardia en un caso (fibrilación auricular con respuesta ventricular inferior a 40 latidos por minuto, que se resolvió con la suspensión de los fármacos cronotrópico negativos de su tratamiento habitual).

En el 17,5% de los pacientes se documentó hiponatremia durante el ingreso (Na <135 mmol/l), mientras que sólo un 3,2% de ellos sufrió hiperpotasemia (K >5,5 mmol/l).

El 31,2% de los enfermos sufrió un deterioro agudo de la función renal. En el análisis multivariable se encontraron dos factores relacionados con el desarrollo de fracaso renal agudo durante el ingreso: la existencia de enfermedad renal crónica previa (OR 3,58; 1,59 – 8,07 IC 95%, p = 0,002) y la anemia (OR 2,26; 1,07 – 4,76 IC 95%, p = 0,032).

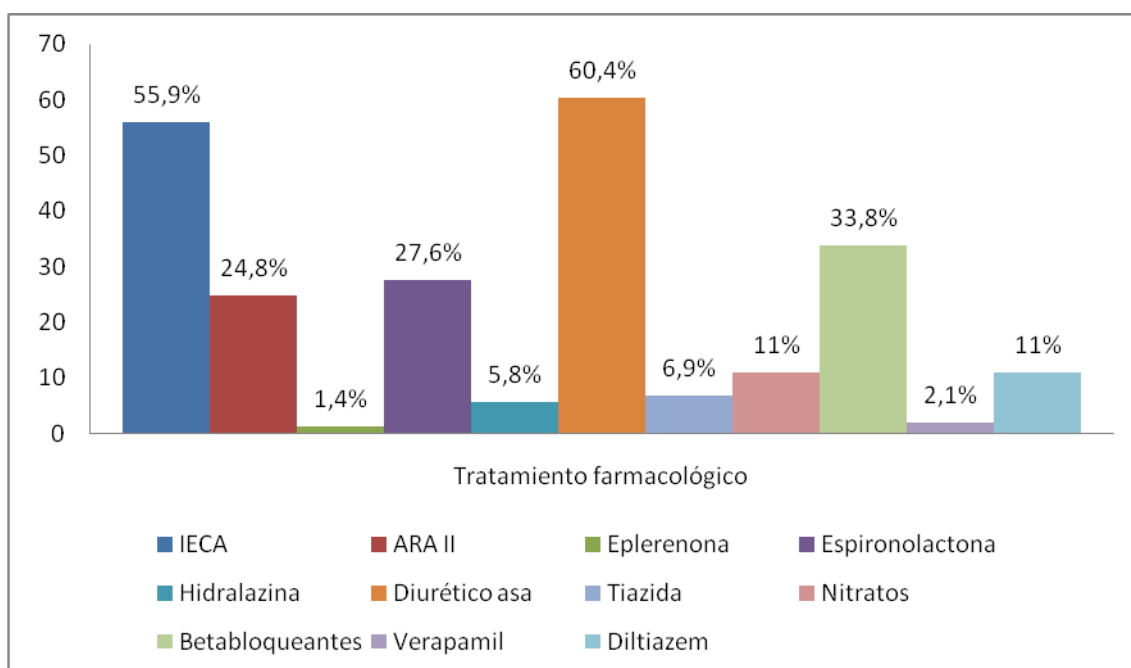
En lo que respecta al tratamiento de la anemia, en 3 pacientes (1,9%) se realizó transfusión de concentrados de hematíes (en un caso por hemorragia digestiva alta y en dos por hematuria). No se administró hierro de forma intravenosa en ningún caso.

Entre otras complicaciones recogidas, cabe destacar que el 14,9% de los pacientes sufrió algún tipo de infección nosocomial. Uno de ellos fue trasladado a la Unidad de Cuidados Críticos por shock séptico. El 3,8% de los pacientes presentó encefalopatía hipercápnica durante su ingreso. Tres pacientes fueron diagnosticados de un proceso neoplásico. Se recogió un episodio de crisis gotosa.

### 3.8. Tratamiento farmacológico al alta

De los pacientes que fueron dados de alta a su domicilio, el 74% vieron modificada la medicación que tomaban antes de ingresar.

En la Figura 12 se resume la medicación antihipertensiva o antianginosa prescrita al alta:



**Figura 12. Tratamiento farmacológico antihipertensivo / antianginoso al alta**

En el 29% de los pacientes se recomendó mantener tratamiento con digoxina. Únicamente en un caso (0,6%) se prescribió flecainida al alta y sotalol en otro (0,6%),

mientras que la amiodarona fue el antiarrítmico de elección en 9 pacientes (6,2%). En ningún caso se prescribió al alta ivabradina o dronedarona.

El 41,4% de los pacientes se fue de alta con una estatina. Se prescribió hierro oral al alta en el 84,1% de los pacientes y eritropoyetina subcutánea en el 2,1% de los pacientes. En el 34,5% se aconsejó mantener la oxigenoterapia en el domicilio durante al menos 16 horas diarias. En lo que respecta al tratamiento anticoagulante, entre aquellos pacientes que lo estaban recibiendo antes de ingresar, sólo se suspendió en un caso. De aquellos pacientes sin indicación previa de anticoagulación, se prescribió en 21 casos (14,5%),  $p < 0,0001$ .

Los fármacos que más frecuentemente se añadieron al alta fueron los del grupo de los diuréticos de asa (35,2%) y la espironolactona (18,6%). No se inició en ningún caso tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria o con eritropoyetina. Los fármacos que se suspendieron con mayor frecuencia fueron las tiazidas, los IECA y los betabloqueantes (Tabla 22).

**Tabla 22. Modificaciones en el tratamiento farmacológico**

Fármaco	Añade n (%)	Suspende n (%)	Incremento de dosis n (%)
Diurético de asa	51 (35,2)	0	29 (18,8)
IECA	17 (11,7)	5 (7,8)	5 (3,2)
Betabloqueante	17 (11,7)	7 (4,8)	1 (0,6)
ARA II	4 (2,8)	5 (3,4)	0
Espironolactona	27 (18,6)	1 (0,6)	0
Eplerenona	1 (0,7)	3 (2,1)	0
Nitratos	3 (2,1)	2 (1,4)	0
Tiazida	2 (1,4)	14 (9,7)	0
Anticoagulación	21 (14,5)	1 (0,7)	0
Antiagregante	6 (4,1)	6 (4,1)	0
Estatina	5 (3,4)	1 (0,7)	0
Digoxina	20 (13,8)	5 (3,4)	0
Amiodarona	5 (3,4)	2 (1,4)	0
Hierro	5 (3,4)	1 (0,7)	0

## **4. Mortalidad**

### **4.1. Causas de mortalidad**

La supervivencia global al año de los 154 pacientes incluidos en el estudio fue del 76%.

#### **4.1.1. Mortalidad durante el ingreso índice**

Durante el ingreso hospitalario índice fallecieron 9 pacientes, lo que corresponde a una mortalidad intrahospitalaria del 5,8%. De ellos, 6 pacientes fallecieron como consecuencia de una complicación cardiovascular: 5 pacientes fallecen por progresión de la insuficiencia cardíaca y 1 paciente por muerte súbita. De los 3 pacientes que no fallecen por una complicación cardiovascular, todos ellos lo hacen por una complicación infecciosa, siendo la infección respiratoria la causa inmediata de muerte que figura en el certificado de defunción.

Las dos variables que se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria fueron la existencia de disfunción sistólica del VD (RR 22,8; 2,94 – 176,65 IC 95%,  $p < 0,0001$ ) y el hecho de haber presentado un fracaso renal agudo como complicación durante el ingreso (RR 7,72; 1,66 – 35,83 IC 95%,  $p = 0,002$ ).

#### **4.1.2. Mortalidad durante el periodo de seguimiento**

En el transcurso de los primeros seis meses tras el ingreso índice, fallecieron un total de 16 pacientes (11%). De ellos se pudo conocer la causa de muerte en 13 casos (81,3%), de los cuales se estableció que ésta fue secundaria a una complicación cardiovascular en 6 enfermos (37,5%), en todas ellas por progresión de la situación de insuficiencia cardíaca. Las causas no cardiovasculares fueron sepsis respiratoria (en 4 pacientes), shock séptico (en 2 pacientes), lisis tumoral y fracaso multiorgánico secundario (en 1 paciente).

En los seis meses siguientes hasta completar el período de un año post-ingreso, fallecieron 12 pacientes más. Se pudo conocer la causa inmediata de muerte únicamente en tres de estos pacientes, de los cuales uno presentó una muerte súbita, otro falleció en situación de edema agudo de pulmón y el tercero por una sepsis urinaria.

Por tanto, de los pacientes que fueron dados de alta la supervivencia al año fue del 80,6% (145 pacientes). En el 37,8% de los casos en los que se pudo conocer la causa de muerte, ésta fue cardiovascular (Tabla 23).

**Tabla 23. Causas de muerte en función del tiempo de seguimiento**

Causa de muerte	Intrahospitalaria n (%)	Primer semestre n (%)	Segundo semestre n (%)	Total n (%)
<b>Cardiovascular</b>	6 (66,6)	6 (37,5)	2 (16,6)	14 (37,8)
Insuficiencia cardíaca	5 (55,5)	6 (37,5)	1 (8,3)	12 (32,4)
Muerte súbita	1 (11,1)	0	1 (8,3)	2 (5,4)
<b>No cardiovascular</b>	3 (33,3)	7 (43,7)	1 (8,3)	11 (29,7)
<b>No conocida</b>	0	3 (18,7)	9 (75%)	12 (32,4)
<b>Total</b>	9 (5,8)	16 (11)	12 (8,2)	37 (24)

#### 4.2. Factores clínicos determinantes del pronóstico

Los pacientes que fallecieron fueron más mayores, con una edad media (DE) de 86,8 (6,1) años ( $p < 0,0001$ ), siendo con mayor frecuencia mujeres ( $p = 0,508$ ). De forma significativa, fallecieron más pacientes entre aquellos que no residían habitualmente en su domicilio familiar (RR 2,68; 1,58 – 4,55 IC 95%,  $p < 0,0001$ ).

El porcentaje de pacientes fallecidos fue superior entre los ingresados en Medicina Interna ( $p = 0,003$ ). La obesidad fue significativamente inferior en el grupo de los fallecidos ( $p = 0,016$ ), con un IMC medio inferior en este grupo ( $27,88 \text{ kg/m}^2$  frente al  $30,56 \text{ kg/m}^2$  de los que no mueren,  $p = 0,021$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para el resto de factores de riesgo cardiovascular (Tabla 24). Ninguno de los parámetros incluidos en las clasificaciones diagnósticas contempladas se asoció de forma significativa a una mayor mortalidad al año de seguimiento.

**Tabla 24. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular**

Variable	No mueren n (%)	Mueren n (%)	RR	IC 95%	p
<b>HTA</b>					
Sí	102 (76,1)	32 (23,9)	0,95	0,42 – 2,16	1,000
No	15 (75)	5 (25)			
<b>Dislipemia</b>					
Sí	52 (76,5)	16 (23,5)	0,96	0,54 – 1,69	0,898
No	65 (75,6)	21 (24,4)			
<b>Diabetes mellitus</b>					
Sí	45 (77,6)	13 (22,4)	0,89	0,49 – 1,61	0,716
No	72 (75)	24 (25)			
<b>Tabaquismo</b>					
Sí	7 (77,8)	2 (22,2)	0,90	0,25 – 3,19	1,000
No	89 (75,4)	29 (24,6)			
<b>Obesidad</b>					
Sí	58 (85,3)	10 (14,7)	0,46	0,24 – 0,89	0,016
No	59 (68,6)	27 (31,4)			

El porcentaje de pacientes con anemia fue superior entre los pacientes que fallecieron ( $p = 0,002$ ). La comorbilidad estimada por el índice de Charlson también fue significativamente superior entre los pacientes que fallecieron. Sin embargo, al excluir la edad entre las variables contempladas con el índice de Charlson abreviado la diferencia ya no resultó estadísticamente significativa (Tabla 25).

La existencia de insuficiencia respiratoria basal se asoció con un incremento de mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento (RR 2,12; 1,00 – 4,49 IC 95%,  $p = 0,035$ ), así como el hecho de presentar un deterioro agudo de la función renal durante el ingreso (RR 2,59; 1,5 – 4,5 IC 95%,  $p = 0,001$ ), (Tabla 26).

En lo referente a la situación hemodinámica en la valoración inicial en el servicio de Urgencias, se observó que la presencia de insuficiencia respiratoria al ingreso fue más frecuente entre los pacientes que fallecieron,  $p = 0,035$  (Tabla 22). Por otro lado, los pacientes fallecidos presentaron fracaso renal agudo durante el ingreso índice en mayor proporción que aquellos que no fallecieron ( $p = 0,001$ ). La mediana (RIQ) de la duración del ingreso entre los pacientes que fallecieron fue de 7 (8) días, mientras que la de aquellos que no fallecieron fue de 5 (3) días,  $p = 0,034$ .

**Tabla 25. Comorbilidad y mortalidad.**

Variable	No mueren n (%)	Mueren n (%)	RR	IC 95%	p
<b>EPOC</b>					
Sí	41 (75,9)	13 (24,1)	1,00	0,55 – 1,80	0,992
No	76 (76)	24 (24)			
<b>Anemia</b>					
Sí	54 (65,9)	28 (34,1)	2,73	1,38 – 5,39	0,002
No	63 (87,5)	9 (12,5)			
<b>ERC</b>					
Sí	26 (76,5)	8 (23,5)	0,97	0,49 – 1,92	0,939
No	91 (75,8)	29 (24,2)			
<b>Demencia</b>					
Sí	15 (62,5)	9 (37,5)	1,74	0,94 – 3,21	0,093
No	102 (78,5)	28 (21,5)			
<b>Embolia pulmonar</b>					
Sí	7 (77,8)	2 (22,2)	0,92	0,26 – 3,23	1,000
No	110 (75,9)	35 (24,1)			
<b>Cardiopatía isquémica (evento agudo &lt;1 año)</b>					
Sí	3 (60)	2 (40)	1,70	0,56 – 5,17	0,594
No	114 (76,5)	35 (23,5)			
<b>Charlson ≥4 puntos</b>					
Sí	96 (72,7)	36 (27,3)	6,00	0,86 – 41,54	0,021
No	27 (95,5)	1 (4,5)			
<b>Charlson ajustado ≥3 puntos</b>					
Sí	32 (68,1)	15 (31,9)	1,55	0,88 – 2,71	0,129
No	85 (79,4)	22 (20,6)			
<b>Fibrilación auricular</b>					
Sí	72 (72,7)	27 (27,3)	1,50	0,78 – 2,86	0,206
No	45 (81,8)	10 (18,2)			
<b>Hipertensión pulmonar severa</b>					
Sí	28 (70)	12 (30)	1,62	0,83 – 3,18	0,155
No	62 (81,6)	14 (18,3)			

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

**Tabla 26. Situación hemodinámica y evolución clínica durante el ingreso**

Clínica	No mueren n (%)	Mueren n (%)	RR	IC 95%	p
<b>Insuficiencia respiratoria al ingreso</b>					
Sí	73 (70,9)	30 (29,1)	2,12	1,00 – 4,49	0,035
No	44 (86,3)	7 (13,7)			
<b>Edema agudo de pulmón al ingreso</b>					
Sí	8 (57,1)	6 (42,9)	1,93	0,98 – 3,82	0,103
No	109 (77,9)	31 (22,1)			
<b>TA sistólica &lt;100 mmHg</b>					
Sí	60 (77,9)	17 (22,1)	0,85	0,48 – 1,49	0,572
No	57 (74)	20 (26)			
<b>TA sistólica &gt;140 mmHg</b>					
Sí	9 (60)	6 (40)	1,79	0,89 – 3,58	0,198
No	108 (77,7)	31 (22,3)			
<b>FC &gt; 100lpm ingreso</b>					
Sí	35 (70)	15 (30)	1,41	0,80 – 2,49	0,229
No	82 (78,8)	22 (21,2)			
<b>Framingham:</b>					
1 mayor y 2 menores	52 (77,6)	15 (22,4)	0,88	0,49 – 1,57	0,676
2 criterios mayores	65 (74,7)	22 (25,3)			
<b>Hiponatremia al ingreso</b>					
Sí	31 (66)	16 (34)	1,73	0,99 – 3,01	0,054
No	86 (80,4)	21 (19,6)			
<b>Hiperpotasemia al ingreso</b>					
Sí	11 (64,7)	6 (35,3)	1,56	0,76 – 3,18	0,244
No	106 (77,4)	31 (22,6)			
<b>Fracaso renal agudo durante el ingreso</b>					
Sí	28 (58,3)	20 (41,7)	2,59	1,5 – 4,5	0,001
No	89 (84)	17 (16)			
<b>Taquiarritmia durante el ingreso</b>					
Sí	18 (75)	6 (25)	1,04	0,49 – 2,23	0,903
No	99 (76,2)	31 (23,8)			

FC: Frecuencia cardiaca; TA: Tensión arterial.

### 4.3. Factores ecocardiográficos determinantes del pronóstico

Entre los parámetros ecocardiográficos analizados no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la mortalidad (Tabla 27).

**Tabla 27. Análisis de parámetros ecocardiográficos en función de la mortalidad**

Hallazgos ecocardiográficos	No mueren $\bar{X}$ (DE)	Mueren $\bar{X}$ (DE)	Diferencia de medias	IC 95%	p
VTDVI / SC (ml/m <sup>2</sup> )	67,81 (33,74)	60,22 (28,6)	2,72	-9 – 3,56	0,393
FEVI Simpson %	65,36 (7,9)	64,05 (7,65)	1,30	-1,64 – 4,25	0,383
FEVI Teichholz %	62,36 (9,3)	67,35 (9,3)	4,99	1,51 – 8,46	0,005
Onda E (cm/s)	1,03 (0,34)	1,06 (0,43)	3,78	-17,62 – 10,04	0,589
E' septal (cm/s)	6,78 (2,19)	6,34 (1,71)	0,44	-0,37 – 1,25	0,286
E/e' septal	16,21 (7,11)	18,15 (8,18)	1,94	-4,70 – 1,39	0,165
E' lateral (cm/s)	8,54 (2,87)	8,39 (2,61)	0,15	-1,08 – 0,62	0,810
E/e' lateral	13,39 (5,67)	13,16 (6,07)	0,32	-2,14 – 1,24	0,794
Volumen AI/ SC (ml/m <sup>2</sup> )	52,31 (31,61)	52,47(32,52)	0,15	-16,07 – 15,76	0,984
Masa VI / SC (g/m <sup>2</sup> )	123,75 (41,15)	120,69 (30,18)	3,05	-12,19 – 18,29	0,693
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	55,6 (14,9)	61,7 (19,8)	6,13	-13,24 – 3,59	0,091
Vena cava inferior (mm)	18 (5)	18 (5)	0,19	-2,37 – 1,1	0,859
Tiempo desaceleración onda E (ms)	226,08 (92,32)	205,29 (86,6)	20,78	-14,42 – 55,99	0,245

AI: Aurícula izquierda. dP/dt VI: Diferencial presión /tiempo del ventrículo izquierdo. FEVI: Fracción del eyección del ventrículo izquierdo. SC: Superficie corporal. VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

La disfunción sistólica del VD se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento (RR 3,35; 1,96 – 5,73 IC 95%, p <0,0001). La PSAP media también fue superior entre los pacientes que fallecieron, sin alcanzar la significación estadística. No se observó una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la existencia de hipertensión pulmonar severa.

El área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) expresó una capacidad predictiva de la disfunción sistólica del VD para mortalidad al año de

seguimiento del 70% (59 – 80, IC 95%). Se estableció como mejor punto de corte para el riesgo de mortalidad, un valor de TAPSE de 17 mm, con una sensibilidad (IC 95%) del 54,1% (36,9 – 70,5) y una especificidad (IC 95%) del 83,2% (75,0 – 89,6), (Figura 13).

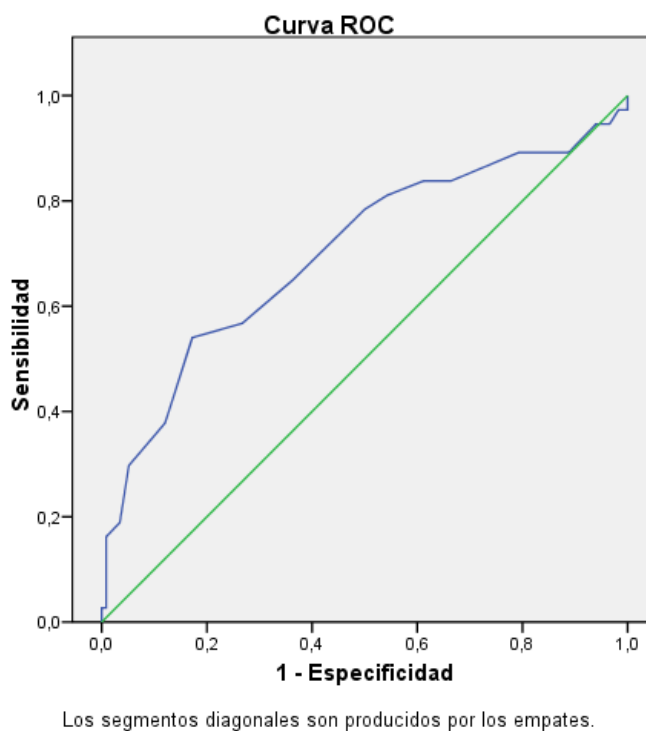


Figura 13. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según TAPSE

#### 4.4. Factores analíticos determinantes del pronóstico

En el análisis de sangre realizado durante el ingreso, se observó que la hemoglobina media (DE) de los pacientes que fallecieron fue 11,49 (1,4) g/l, un punto inferior a la hemoglobina media determinada en aquellos que no murieron ( $p = 0,029$ ). La determinación plasmática de NT proBNP resultó ser más elevada entre aquellos pacientes que fallecieron, con una mediana (RIQ) de 5025 (8954) ng/l, ( $p < 0,0001$ ). Este mismo hallazgo se observó en el análisis del antígeno CA 125, la ferritina y el ácido úrico. La albúmina media fue significativamente inferior entre aquellos que fallecieron (Tabla 28).

**Tabla 28. Distribución de valores analíticos en relación con la mortalidad**

Analítica	No mueren $\bar{X}$ (DE)	Mueren $\bar{X}$ (DE)	Diferencia de medias	IC 95%	p
Hemoglobina (g/l)	12,48 (2,61)	11,49 (1,4)	0,99	0,10 – 1,88	0,029
Creatinina (mg/dl)	1,30 (0,91)	1,36 (0,62)	0,6	-0,37 – 0,25	0,705
Glucosa (mg/dl)	134 (48)	142 (50)	8,12	-26,38 – 10,14	0,381
Urea (mg/dl)	53 (24)	69 (37)	15,62	5,16 – 26,07	0,004
FG estimado (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	50,2 (12,5)	45,7 (15,7)	4,45	-0,57 – 9,48	0,082
Na (mmol/l)	137 (4)	135 (6)	1,75	-0,15 – 3,6	0,072
K (mmol/l)	4,1 (0,6)	4,3 (0,7)	0,14	-0,38 – 0,09	0,241
Mg (mmol/l)	2,05 (0,33)	2,07 (0,39)	0,02	-0,16 – 0,11	0,717
Ca (mmol/l)	9,4 (1,6)	9,2 (0,5)	0,17	0,37 – 0,73	0,526
PCR* (mg/dl)	15,45 (32,7)	31,4 (65,8)	7,6	-2,8 – 24	0,091
NT-proBNP* (ng/l)	1507 (3109)	4907 (8329)	2790,5	1010 - 5460	<0,0001
Colesterol total (mg/dl)	159 (37)	150 (36)	9,17	-5,6 – 23,94	0,222
Colesterol LDL (mg/dl)	97 (32)	87 (27)	9,84	-4,4 – 24,18	0,177
Colesterol HDL (mg/dl)	40 (12)	36 (12)	3,85	-1,6 – 9,31	0,165
Triglicéridos (mg/dl)	109 (43)	107 (49)	1,51	-16,57 – 19,61	0,869
Proteínas totales (g/dl)	6,6 (0,7)	6,3 (0,7)	0,29	0,12 – 0,57	0,041
Albúmina (g/dl)	3,8 (0,4)	3,5 (0,4)	0,27	0,1 – 0,44	0,002
Ácido úrico (mg/dl)	7,8 (2,2)	8,8 (3,03)	0,99	0,17 – 1,97	0,046
Hierro (µg/dl)	47,7 (28)	38,5 (13,6)	9,26	-1,06 – 2	0,078
Ferritina* (ng/ml)	87,5 (136)	176 (365)	51	4 – 123	0,039
Transferrina (ng/ml)	232 (55)	211 (53)	21,49	0,66 – 0,74	0,057
Antígeno CA 125* (U/ml)	23,4 (51,8)	42,35 (69)	12,9	1,7 -31.6	0,014
Glicohemoglobina (HbA <sub>1c</sub> ) %	6,01 (1,22)	5,8 (0,8)	0,2	-0,34 – 0,75	0,463
TSH (µU/ml)*	1,4 (2,3)	1,25 (2,12)	2,6	-0,12 - 123	0,234

\*Datos expresados en mediana (RIQ). FG: Filtrado glomerular (MDRD-4). PCR: proteína C reactiva. TSH: Hormona estimulante del tiroides.

A continuación, se analizará el impacto en la supervivencia de las principales variables analíticas, seleccionadas por su relevancia clínica:

#### 4.4.1. Riesgo de mortalidad según el valor del NT proBNP

Como se ha descrito previamente, la mediana (RIQ) global de la determinación de NT proBNP en el análisis de sangre realizado al ingreso a todos los pacientes fue 1965 (4016) ng/l. Al comparar el grupo de pacientes que fallecieron con los que sobrevivieron al año de seguimiento, la mediana resultó ser significativamente superior entre los pacientes que fallecieron,  $p < 0,0001$  (Figura 14).

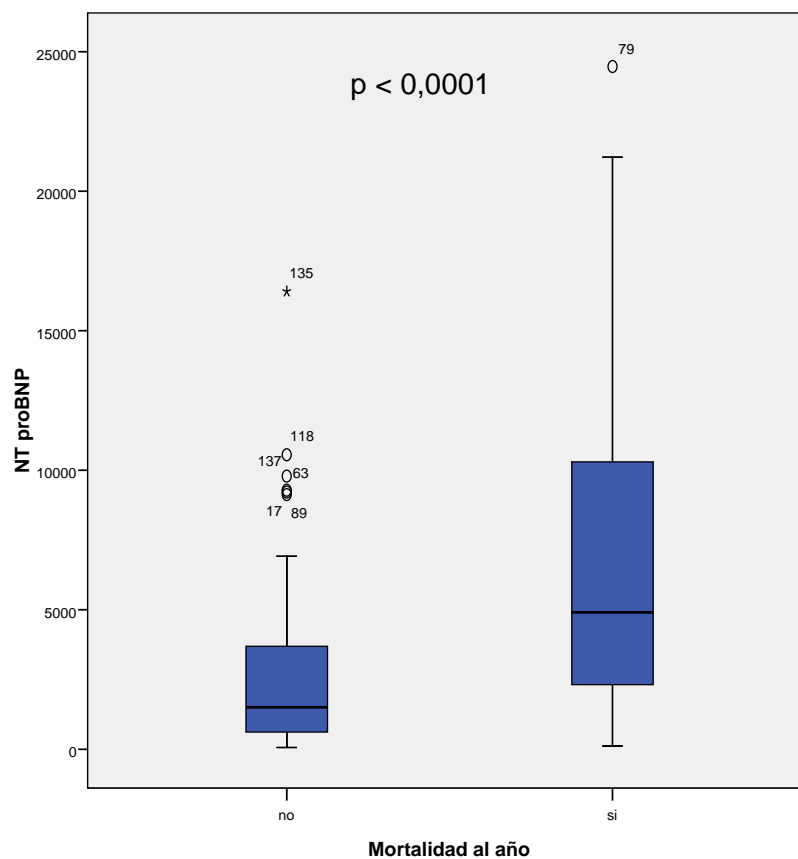
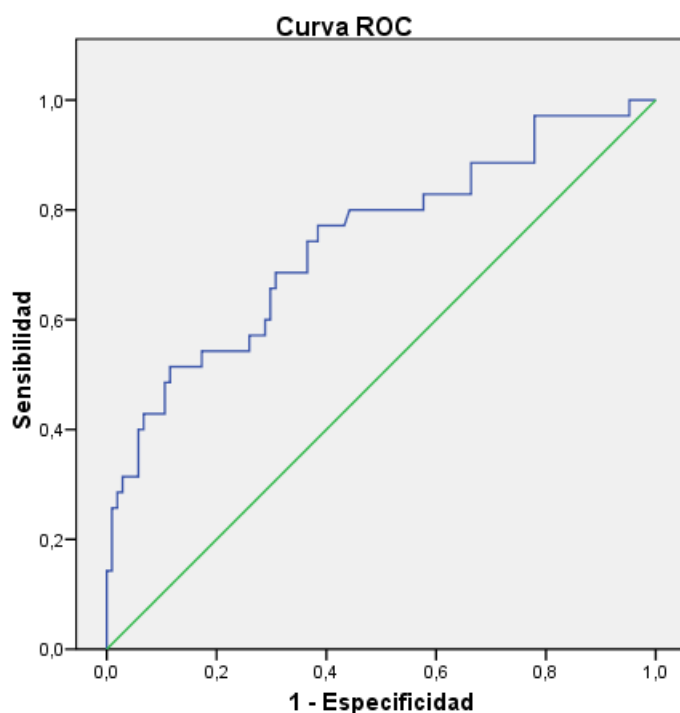


Figura 14. Mediana de NT-proBNP en función de la mortalidad

Valores en plasma de NT proBNP superiores a 2086 ng/l ofrecían el mejor punto de corte para estratificar el riesgo vital de estos pacientes, con un área bajo la curva ROC del 74% (64 – 84), para una sensibilidad (IC 95%) del 77,1% (59,9 - 89,5) y una especificidad (IC 95%) del 59,6% (49,5 – 69,1), (Figura 15).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Figura 15. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según NT proBNP**

Al analizar el riesgo por deciles (Tabla 29), se observó que a partir del percentil 60 (NT proBNP entre 2087 – 2910 ng/l), punto que coincidía con el de la curva ROC y, de un modo más claro a partir del percentil 90 (NT proBNP entre 5145 y 9628 ng/l), existía un incremento progresivo del riesgo de muerte. No se alcanzó la significación estadística, probablemente debido al reducido tamaño muestral.

**Tabla 29. Riesgo de mortalidad según deciles de NT proBNP**

Deciles	NT proBNP (ng/l)	RR	IC 95%	p
10	≤ 219			0,011
20	220-587	3,54	0,32 – 39,13	0,302
30	588-1088	2,16	0,17 – 27,07	0,548
40	1089-1442	1,00	0,05 – 17,75	1,000
50	1443-2086	1,00	0,05 – 17,75	1,000
60	2087-2910	5,20	0,50 – 54,05	0,168
70	2911-3934	5,20	0,50 – 54,05	0,168
80	3935-5144	3,54	0,32 – 39,13	0,302
90	5145-9628	9,75	0,98 – 96,56	0,052
100	≥9629	43,33	3,89 – 481,82	0,002

A continuación, se exploró el riesgo por cuartiles: el riesgo aumentaba a partir del percentil 75 (NT proBNP entre 2087 y 4704 ng/l), en un rango similar al obtenido en la curva ROC (Tabla 30).

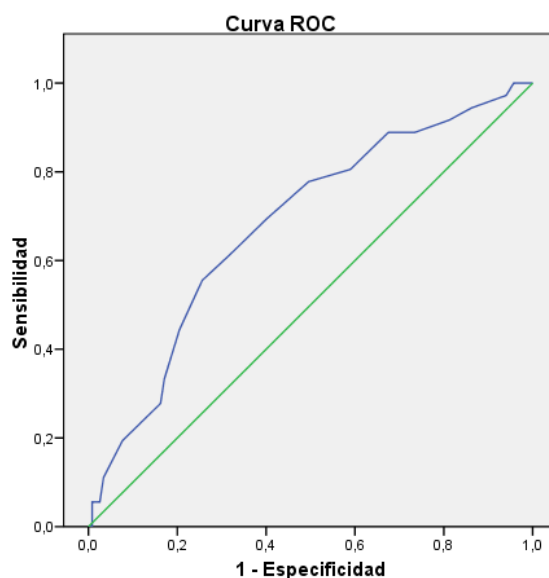
**Tabla 30. Riesgo de mortalidad según cuartiles de NT proBNP**

Cuartiles	NT proBNP (ng/l)	RR	IC 95%	p
25	≤ 706			< 0,0001
50	707-2086	1,00	0,22 – 4,36	1,000
75	2087-4704	2,68	0,74 – 9,72	0,133
100	≥4705	8,71	2,52 – 30,13	0,001

Según lo expuesto, una determinación plasmática de NT proBNP superior a 2087 ng/l fue un buen predictor de riesgo de mortalidad en estos pacientes, un valor cercano a la mediana de la muestra global.

#### 4.4.2. Riesgo de mortalidad y albúmina sérica

La hipoalbuminemia, definida como valores séricos inferiores a 3,5 g/dl, se asoció a mayor mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento (RR 2,57, 1,46 – 4,52 IC 95%, p = 0,001). El área bajo la curva del 70% (62 – 77, IC 95%), dio como mejor punto de corte para riesgo de mortalidad, un valor de albúmina sérica igual o inferior a 3,5 g/dl, con una sensibilidad (IC 95%) del 71,9% (53,3 – 86,2) y una especificidad (IC 95%) de 60,3% (50,8 – 69,3) (Figura 16).



**Figura 16. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según albuminemia**

#### 4.4.3. Riesgo de mortalidad y CA 125

El área bajo la curva del 61% (50 – 73, IC 95%), dio como mejor punto de corte para el riesgo de mortalidad, un valor de CA 125 de 31,4 UI/ml, con una sensibilidad (IC 95%) del 70,4% (48,2 – 85,6) y una especificidad (IC 95%) de 58,9% (48,0 – 69,2) (Figura 17).

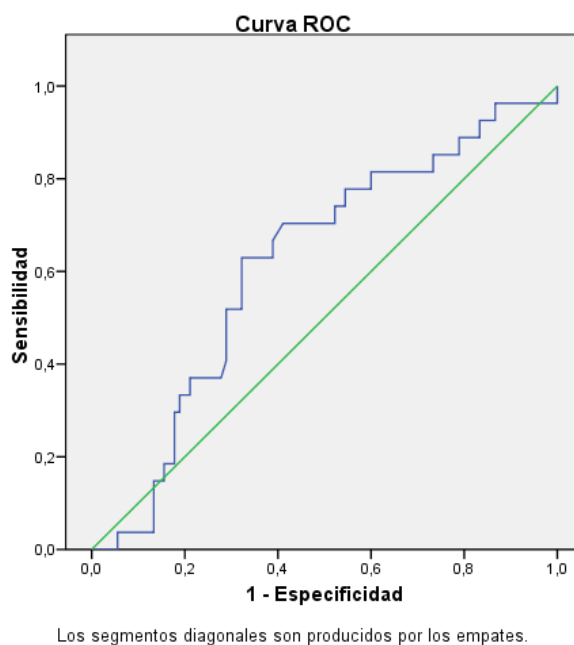
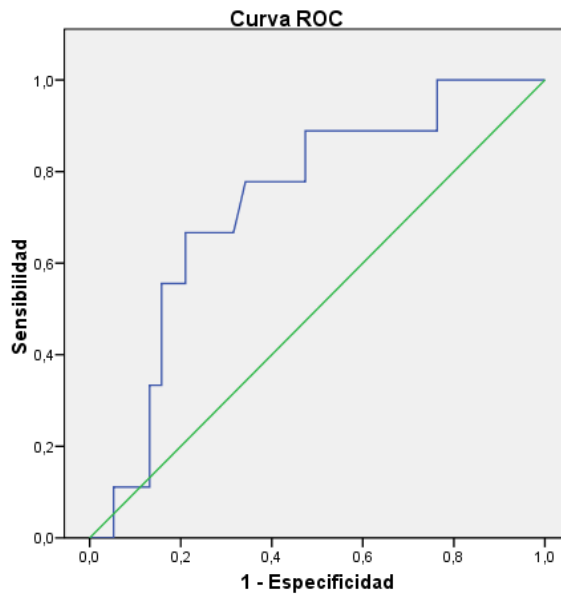


Figura 17. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según CA 125

Al estratificar la muestra según este punto de corte, se observó que aquellos pacientes con valores de CA 125 por encima de 31,4 UI/ml presentaban un RR de mortalidad de 2,58 (1,23 – 5,43, IC 95%,  $p = 0,008$ ). Al analizar la muestra segmentada en función del sexo se obtuvo que valores superiores a este punto en hombres se asociaban a un mayor riesgo de mortalidad al año (RR 4,72; 1,09-20,37 IC 95%,  $p = 0,017$ ), pero entre las mujeres no se alcanzaba la significación estadística (RR 1,88; 0,79 – 4,46 IC 95%,  $p = 0,133$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de la determinación plasmática del CA 125 entre hombres y mujeres.

En el grupo de los varones, con un área bajo la curva de 73% (56 – 90, IC 95%), se obtuvo como mejor punto de corte para riesgo de mortalidad al año, un valor de CA 125 de 30,7 UI/ml, con una sensibilidad de 77,8% y una especificidad de 65,8% (Figura 18).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Figura 18. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según CA 125 en varones**

#### 4.5. Tratamiento farmacológico y mortalidad

En lo relativo al tratamiento prescrito al alta en el ingreso índice (Tabla 31), la mortalidad resultó significativamente superior entre aquellos pacientes a los que no se les prescribió tratamiento con algún fármaco betabloqueante o un ARA II al alta ( $p = 0,047$  y  $p = 0,016$ , respectivamente).

Entre las medidas terapéuticas no farmacológicas se observó que el porcentaje de pacientes que precisaba oxigenoterapia domiciliaria entre aquellos que fallecieron resultó superior que en aquellos que no murieron ( $p = 0,001$ ).

**Tabla 31. Mortalidad en función del tratamiento prescrito al alta**

Fármaco	No mueren n (%)	Mueren n (%)	RR	IC 95%	p
<b>IECA</b>					
Sí	61 (75,3)	20 (24,7)	1,97	0,93 – 4,18	0,065
No	56 (87,5)	8 (12,5)			
<b>Beta bloqueante</b>					
Sí			0,42	0,17 – 1,05	0,047
No	44 (89,8)	5 (10,2)			
	73 (76,0)	23 (24)			
<b>ARA II</b>					
Sí	34 (94,4)	2 (5,6)	0,23	0,05 – 0,93	0,016
No	83 (76,1)	26 (23,9)			
<b>Espironolactona</b>					
Sí	34 (85,0)	6 (15)	0,71	0,31 – 1,63	0,417
No	83 (79,0)	22 (21)			
<b>Eplerenona</b>					
Sí	1 (50)	1 (50)	2,64	0,63 – 11,03	0,350
No	116 (81,1)	27 (18,9)			
<b>Tiazida</b>					
Sí	10 (100)	-	-	-	0,210
No	107 (79,3)	28 (20,7)			
<b>Diurético de asa</b>					
Sí	110 (80,3)	27 (19,7)	1,57	0,24 – 10,17	1,000
No	7 (87,5)	1 (12,5)			
<b>Digoxina</b>					
Sí	30 (71,4)	12 (28,6)	1,83	0,95 – 3,54	0,071
No	87 (84,5)	16 (15,5)			
<b>Nitratos</b>					
Sí	10 (62,5)	6 (37,5)	2,19	1,05 – 4,6	0,051
No	107 (82,9)	22 (17,1)			
<b>Verapamil</b>					
Sí	2 (66,7)	1 (33,3)	1,75	0,34 – 9	0,477
No	115 (81)	27 (19)			
<b>Diltiazem</b>					
Sí	11 (68,8)	5 (31,3)	1,75	0,77 – 3,96	0,196
No	106 (82,2)	23 (17,8)			

Fármaco	No mueren n (%)	Mueren n (%)	RR	IC 95%	p
<b>Amiodarona</b>					
Sí	7 (77,8)	2 (22,2)	1,16	0,32 – 4,14	0,685
No	110 (80,9)	26 (19,1)			
<b>Estatina</b>					
Sí	49 (81,7)	11 (18,3)	0,91	0,46 – 1,81	0,802
No	68 (80)	17 (20)			
<b>Acenocumarol</b>					
Sí	73 (80,2)	18 (19,8)	1,06	0,53 – 2,14	0,852
No	44 (81,5)	10 (18,5)			
<b>Antiagregante</b>					
Sí	39 (81,3)	19 (19,6)	0,95	0,46 – 1,95	0,904
No	78 (80,4)	28 (19,3)			
<b>Oxigenoterapia domiciliaria</b>					
Sí	33 (66)	17 (34)	2,93	1,49 – 5,77	0,001
No	84 (88,4)	11 (11,6)			
<b>Eritropoyetina</b>					
Sí	3 (100)	-	-	-	1,000
No	114 (80,3)	28 (19,7)			
<b>Hierro</b>					
Sí	17 (73,9)	6 (26,1)	1,44	0,66 – 3,17	0,392
No	100 (82)	22 (18)			

#### 4.6. Modelo predictivo de regresión logística

Con el fin de determinar qué factores eran predictores de mortalidad por cualquier causa en la población estudiada, se realizó un análisis de regresión logística incluyendo las siguientes variables (bien por su significación estadística en el análisis crudo, bien por su relevancia clínica): edad, obesidad, anemia, comorbilidad (Charlson igual o superior a 4 puntos), insuficiencia respiratoria al ingreso, fracaso renal agudo, disfunción sistólica de ventrículo derecho, determinación plasmática de hemoglobina, urea, NT proBNP, CA-125, proteínas totales, albúmina y ácido úrico y el tratamiento farmacológico con betabloqueantes, IECA, ARA II, nitratos u oxigenoterapia crónica domiciliaria.

El análisis multivariable mostró como factores asociados a mortalidad, las siguientes variables: valores elevados de NT proBNP en plasma, la edad y el tratamiento crónico con oxigenoterapia en domicilio (Tabla 32).

Para el análisis de la variable NT proBNP, se categorizó en función de los niveles plasmáticos. Para ello, se tomó como punto de corte el valor obtenido en la curva ROC, de 2087 ng/l.

**Tabla 32. Análisis multivariable de mortalidad en pacientes con IC FEP**

Variable	OR	IC 95	p
Edad >80 años	5,99	1,60 – 22,48	0,008
NT proBNP ≥ 2087 ng/l	5,36	1,84 – 15,65	0,002
Oxigenoterapia domiciliaria	4,19	1,51 – 11,59	0,006

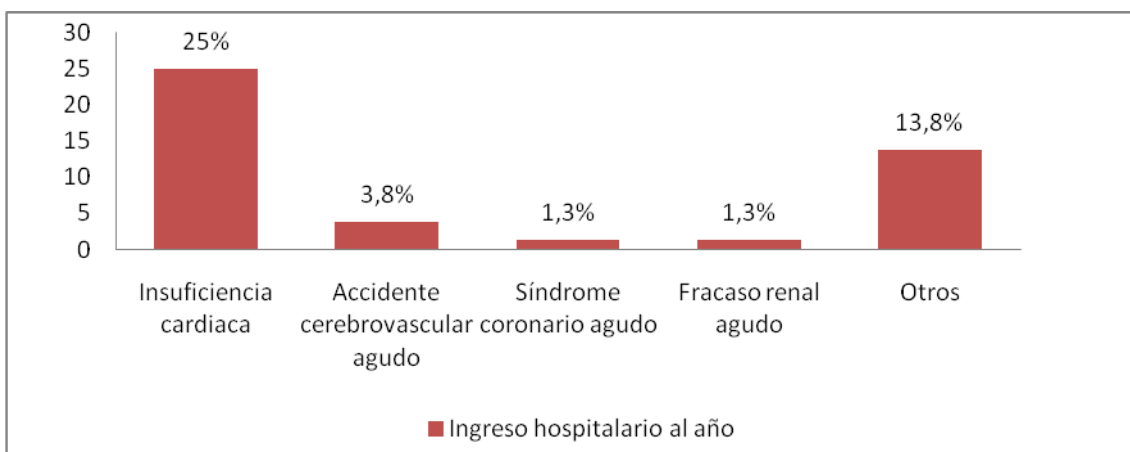
Los resultados del test de bondad de ajuste mediante la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostraron una adecuada calibración del modelo ( $p=0,591$ ), es decir, no encontramos diferencias entre el modelo observado en nuestra muestra frente a lo esperado.

El poder de clasificación adecuado del modelo, estimado mediante curvas ROC a partir de las probabilidades predichas, fue del 81,4%.

## 5. Reingresos hospitalarios en los pacientes sin ingresos previos por IC

Se trataba del primer ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada en el 53,2% (82 pacientes) de los casos. De estos 82 pacientes, 2 fallecieron durante el ingreso índice, uno de ellos por progresión de la situación de insuficiencia cardiaca y el otro de muerte súbita.

A continuación, se analiza el seguimiento de los pacientes en los que el ingreso índice constituye el primer ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada (80 pacientes). De ellos, el 36,3% (29 pacientes) requirieron un nuevo ingreso por algún motivo durante el periodo de seguimiento de un año. La causa más frecuente de rehospitalización en estos pacientes fue la insuficiencia cardiaca, hasta en un 25% (20 pacientes) de los casos (Figura 19).



**Figura 19. Causas de reingreso hospitalario al año**

La mayoría de los pacientes que precisaron ser hospitalizados durante este periodo de tiempo por insuficiencia cardiaca se agrupan entre 1 y 3 reingresos al año (Tabla 33). No fue frecuente que tuvieran que ingresar en más de cuatro ocasiones durante el periodo de seguimiento.

**Tabla 33. Distribución de la muestra en función del número de ingresos al año**

Causa	1 ingreso n (%)	2 ingresos n (%)	3 ingresos n (%)	≥4 ingresos n (%)
Insuficiencia cardiaca	13 (16,3)	2 (2,5)	4 (5)	1 (1,3)
Accidente cerebrovascular agudo	3 (3,8)	-	-	-
Síndrome coronario agudo	1 (1,3)	-	-	-
Fracaso renal agudo	1 (1,3)	-	-	-
No cardiovascular	9 (11,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-

### 5.1. Factores clínicos relacionados con la rehospitalización por IC

Los pacientes que precisaron ser nuevamente hospitalizados por insuficiencia cardiaca fueron discretamente más ancianos que aquellos que no reingresaron por este motivo, y, en su mayoría, mujeres independientes para las actividades básicas de

la vida diaria. El índice de masa corporal fue similar en ambos grupos (en rango de obesidad tipo I). Solían ser asignados más frecuentemente al servicio de Medicina Interna. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los factores de riesgo cardiovascular clásicos entre ambos grupos, ni en relación con la comorbilidad (incluyendo las mismas patologías referidas en el apartado de mortalidad).

Entre los parámetros relacionados con la situación hemodinámica del paciente a su llegada al hospital (Tabla 34), se observó que aquellos pacientes en los que se registró una frecuencia cardíaca a su llegada a Urgencias superior a 100 latidos por minuto (lpm) en reposo, ingresaron más frecuentemente por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento posterior que aquellos que presentaban una frecuencia cardíaca inferior a 100 lpm en reposo, en el límite de la significación estadística ( $p = 0,055$ ).

La duración del ingreso índice de los pacientes que posteriormente reingresaron por insuficiencia cardíaca fue similar a la de los que no reingresaron, 6 días (RIQ 4),  $p = 0,621$ .

## **5.2. Factores ecocardiográficos relacionados con la rehospitalización por IC**

En lo que se refiere al estudio ecocardiográfico realizado durante el ingreso, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los parámetros analizados (Tabla 35).

No se encontraron diferencias en la rehospitalización por IC respecto al grado de valvulopatía, la existencia de disfunción sistólica del VD o de derrame pericárdico.

**Tabla 34. Situación clínica al ingreso: diferencias entre los pacientes con / sin reingresos por IC**

Clínica	No ingresan n=60 (%)	Ingresan n=20 (%)	$\beta$	HR	IC 95%	p
<b>Insuficiencia respiratoria al ingreso</b>						
Sí	34 (75,6)	11 (24,4)	0,12	1,13	0,47 – 2,73	0,780
No	26 (74,3)	9 (25,7)				
<b>Edema agudo de pulmón al ingreso</b>						
Sí	5 (71,4)	2 (28,6)	-0,18	0,82	0,19 – 3,57	0,801
No	55 (75,3)	18 (24,7)				
<b>TA sistólica &lt;100 mmHg</b>						
Sí	4 (57,1)	3 (42,9)	-0,40	0,66	0,27 – 1,63	0,375
No	56 (76,7)	17 (23,3)				
<b>TA sistólica &gt;140 mmHg</b>						
Sí	30 (71,4)	12 (28,6)	-0,63	0,53	0,55 – 1,80	0,311
No	30 (78,9)	8 (21,1)				
<b>FC &gt; 100lpm ingreso</b>						
Sí	17 (60,7)	11 (39,3)	-0,86	0,42	0,17 – 1,01	0,055
No	43 (82,7)	9 (17,3)				
<b>Hiponatremia al ingreso</b>						
Sí	15 (83,3)	3 (16,7)	0,45	1,57	0,46 – 5,37	0,468
No	45 (72,6)	17 (27,4)				
<b>Hiperpotasemia al ingreso</b>						
Sí	6 (85,7)	1 (14,3)	0,64	1,90	0,25 – 14,21	0,531
No	54 (74)	19 (26)				
<b>Fracaso renal agudo durante el ingreso</b>						
Sí	15 (71,4)	6 (28,6)	-0,22	0,79	0,30 – 2,06	0,638
No	45 (76,3)	14 (23,7)				
<b>Taquiarritmia durante el ingreso</b>						
Sí	10 (62,5)	6 (37,5)	-0,60	0,54	0,21 – 1,42	0,215
No	50 (78,1)	14 (21,9)				
<b>Framingham:</b>						
1 mayor y 2 menores	25 (75,8)	8 (24,2)	-0,08	0,91	0,37 – 2,24	0,847
2 criterios mayores	35 (74,5)	12 (25,5)				

**Tabla 35. Rehospitalización por IC: hallazgos ecocardiográficos**

Hallazgos ecocardiográficos	No ingresan $\bar{X}$ (DE)	Ingresan $\bar{X}$ (DE)	Diferencia de medias	IC 95%	p
VTDVI / SC (ml/m <sup>2</sup> )	41,15 (16,12)	39,75 (17,05)	-2,58	-11,30 – 6,12	0,555
FEVI Simpson %	66,36 (6,47)	67,10 (9,72)	3,72	-0,28 – 7,74	0,068
FEVI Teichholz %	63,28 (8,35)	61,8 (11,98)	1,18	-3,65 – 6,03	0,627
Onda E (cm/s)	109,11 (30,07)	119,90 (41,80)	-7,05	-24,87 – 10,76	0,433
E´ septal (cm/s)	6,80 (1,97)	6,73 (2,41)	0,002	-1,16 – 1,16	0,996
E/e´ septal	16,51 (6,01)	19,05 (10,72)	-2,12	-5,57 – 1,32	0,224
E´ lateral (cm/s)	8,51 (2,79)	8,77 (3,04)	-0,69	-4,31 – 2,93	0,705
E/e´ lateral	13,39 (5,14)	15,75 (9,65)	-0,24	-1,92 – 1,42	0,768
Vol AI / SC (ml/m <sup>2</sup> )	53,35 (29,63)	50,17 (21,15)	2,44	-13,99 – 18,87	0,767
Masa VI / SC (g/m <sup>2</sup> )	125,84 (54,41)	105,03 (33,25)	15,44	-8,61 – 39,50	0,205
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	63,10 (13,66)	56,10 (13,86)	6,69	-1,70 – 15,10	0,116
Vena cava inferior (mm)	20,90 (7,40)	17,70 (5,33)	-0,18	-3,61 – 3,25	0,916
Tiempo desaceleración onda E (ms)	203,24 (74,96)	212,30 (57,77)	-20,61	-69,45 – 28,22	0,395
TAPSE (mm)	21,33 (4,09)	20,15 (4,78)	1,18	-1,01 – 3,37	0,288

AI: Aurícula izquierda; SC: Superficie corporal; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; VI: Ventrículo izquierdo; Vol: Volumen; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

### 5.3. Factores analíticos relacionados con la rehospitalización por IC

La mediana del valor del NT proBNP registrada durante el ingreso índice resultó significativamente superior entre aquellos pacientes que posteriormente reingresaron por IC ( $p = 0,007$ ). No se encontraron diferencias para el resto de las variables analíticas estudiadas (Tabla 36).

**Tabla 36. Rehospitalización por IC: variables analíticas**

Analítica	No ingresan $\bar{X}$ (DE)	Ingresan $\bar{X}$ (DE)	Diferencia de medias	IC 95%	p
Hemoglobina (g/l)	11,81 (1,75)	12,98 (2,50)	-0,60	-1,01 – 0,89	0,901
Creatinina (mg/dl)	1,15 (0,6)	1,28 (0,9)	0,09	-0,46 – 0,64	0,733
Glucosa (mg/dl)	125 (38,9)	154,6 (2,5)	-0,33	-27,88 – 27,22	0,981
Urea (mg/dl)	47,5 (18)	106 (95)	1,12	22,3 – 132,0	0,766
FG estimado (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	51,76 (12,35)	48,11 (14,55)	3,18	-3,31 – 9,67	0,332
Na (mmol/l)	138,5 (3,8)	138,2 (3,2)	0,26	-1,65 – 2,18	0,783
K (mmol/l)	4,1 (0,6)	4,2 (0,6)	-0,11	-0,42 – 0,20	0,478
Mg (mmol/l)	2,0 (0,3)	1,9 (0,2)	0,03	-0,13 – 0,20	0,689
Ca (mmol/l)	9,3 (0,5)	9,1 (0,8)	0,32	-0,67 – 1,33	0,515
PCR* (mg/dl)	17,8 (25,7)	20,3 (46,1)	2,5	-3,8 – 10,2	0,516
NT-proBNP* (ng/l)	1576 (3086)	3191 (5527)	1145	154 – 2478	0,007
Colesterol total (mg/dl)	158 (37)	156 (25)	0,66	-19,08 – 20,42	0,946
Colesterol LDL (mg/dl)	95 (29)	96 (20)	-8,61	-26,16 – 8,93	0,331
Colesterol HDL (mg/dl)	39 (11)	37 (10)	2,22	-5,05 – 9,49	0,544
Triglicéridos (mg/dl)	126 (47)	108 (32)	2,56	-21,22 – 26,36	0,830
Proteínas totales (g/dl)	6,6 (0,7)	7 (0,8)	-0,24	-0,62 – 0,13	0,211
Albúmina (g/dl)	3,8 (0,4)	3,9 (0,4)	-0,02	-0,27 – 0,21	0,829
Ácido úrico (mg/dl)	7,56 (2,08)	8,56 (2,74)	24,71	-7,53 – 56,95	0,131
Hierro (μg/dl)	50,5 (33,1)	43 (12,5)	0,20	-15,01 – 15,41	0,979
Ferritina* (ng/ml)	106 (153)	87 (82)	15	-20 – 55	0,803
Transferrina (ng/ml)	240,48 (58,43)	217,27 (41,79)	-0,91	-2,08 – 0,24	0,120
Antígeno CA 125* (U/ml)	27,3 (36,8)	13,9 (44,6)	0,84	-7,1 – 11	0,644
Glicohemoglobina (HbA <sub>1c</sub> ) %	6,1 (1,3)	5,5 (0,4)	0,46	-0,30 – 1,22	0,227
TSH* (μU/ml)	1,38 (1,41)	1,70 (2,3)	0,3	-0,32 – 0,44	0,417

\*Datos expresados en mediana (amplitud intercuartil). FG: Filtrado glomerular; PCR: Proteína C reactiva; TSH: Hormona estimulante del tiroides.

Valores en plasma de NT proBNP superiores a 1822,5 ng/l ofrecieron el mejor punto de corte para estratificar el riesgo de reingreso por IC de estos pacientes, con un área bajo la curva ROC del 73,5% (0,61-0,85 IC 95%), para una sensibilidad (IC 95%) del 78,9% (54,4 – 93,8) y una especificidad (IC 95%) del 56,9% (42,2 – 70,6), (Figura 20). De forma que aquellos pacientes con valores de NT proBNP superiores a 1822,5 ng/l triplicaban el riesgo de reingreso por IC (HR 3,66; 1,21 – 11,05 IC 95%, p = 0,021).

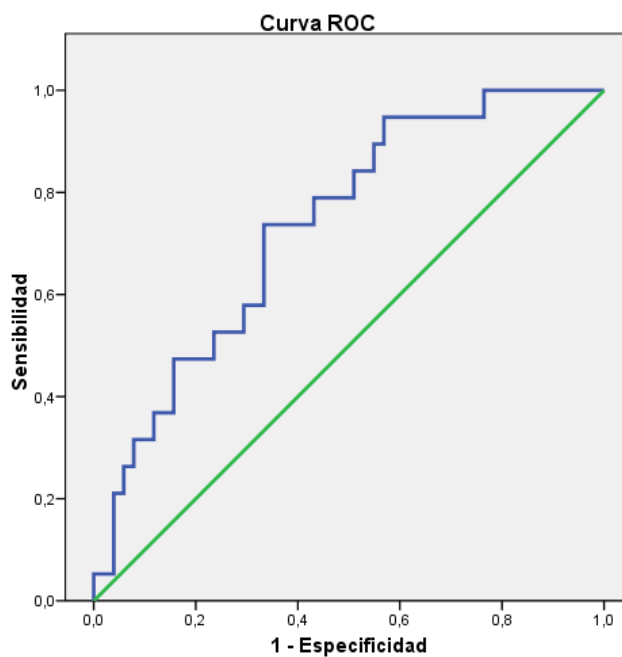


Figura 20. Área bajo la curva: rehospitalización por IC según NT proBNP

#### 5.4. Tratamiento médico y rehospitalización por IC

Al analizar la relación entre el tratamiento prescrito en el ingreso índice y la necesidad de reingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca (Tabla 37), se constató, que aquellos pacientes a los que se les prescribió tratamiento con algún diurético de asa reingresaron por IC con menor frecuencia (HR 0,30; 0,10 – 0,92 IC 95%,  $p = 0,035$ ).

Por otro lado, se observó que ingresaron más aquellos pacientes que recibían tratamiento con nitratos o eritropoyetina, hallazgo probablemente sesgado por el reducido número de pacientes dados de alta con esta medicación.

**Tabla 37. Rehospitalización por IC: tratamiento prescrito al alta**

Fármaco	No ingresan n=60 (%)	Ingresan n=20 (%)	$\beta$	HR	IC 95%	p
<b>IECA</b>						
Sí	26 (72,2)	10 (27,8)	0,20	1,22	0,51 – 2,94	0,649
No	34 (77,3)	10 (22,7)				
<b>Beta bloqueante</b>						
Sí	19 (70,4)	8 (29,6)	0,35	1,42	0,58 – 3,48	0,440
No	41 (77,4)	12 (22,6)				
<b>ARA II</b>						
Sí	21 (80,8)	5 (19,2)	-0,37	0,68	0,25 – 1,89	0,688
No	39 (72,2)	15 (27,8)				
<b>Espironolactona</b>						
Sí	19 (82,6)	4 (17,4)	-0,51	0,59	0,19 – 1,78	0,356
No	41 (71,9)	16 (28,1)				
<b>Eplerenona</b>						
Sí	-	1 (100)	1,31	3,72	0,49 – 27,81	0,200
No	60 (75)	19 (24,1)				
<b>Tiazida</b>						
Sí	7 (70)	3 (30)	0,29	1,34	0,39 – 4,58	0,636
No	53 (75,7)	17 (24,3)				
<b>Diurético de asa</b>						
Sí	57 (78,1)	16 (21,9)	-1,17	0,30	0,10 – 0,92	0,035
No	3 (42,9)	4 (57,1)				
<b>Digoxina</b>						
Sí	17 (73,9)	6 (26,1)	-0,02	0,97	0,37 – 2,53	0,958
No	43 (75,4)	14 (24,6)				
<b>Nitratos</b>						
Sí	1 (20)	4 (80)	1,83	6,25	2,07 – 18,87	0,001
No	59 (78,7)	16 (21,3)				
<b>Verapamil</b>						
Sí	2 (66,7)	1 (33,3)	0,40	1,50	0,20 – 11,25	0,691
No	58 (75,3)	19 (24,7)				
<b>Diltiazem</b>						
Sí	6 (66,7)	3 (33,3)	0,32	1,37	0,40 – 4,70	0,608
No	54 (76,1)	17 (23,9)				
<b>Amiodarona</b>						
Sí	4 (66,7)	2 (33,3)	0,19	1,21	0,28 – 5,24	0,792
No	56 (75,7)	18 (24,3)				
<b>Estatina</b>						
Sí	23 (69,7)	10 (30,3)	0,43	1,54	0,64 – 3,71	0,330
No	37 (78,7)	10 (21,3)				

Fármaco	No ingresan n=60 (%)	Ingresan n=20 (%)	$\beta$	HR	IC 95%	p
<b>Acenocumarol</b>						
Sí	38 (70,4)	16 (29,6)	0,68	1,99	0,66 – 5,95	0,218
No	22 (84,6)	4 (15,4)				
<b>Antiagregante</b>						
Sí	16 (69,6)	7 (30,4)	0,38	1,46	0,58 – 3,66	0,418
No	44 (77,2)	13 (22,8)				
<b>Oxigenoterapia domiciliaria</b>						
Sí	13 (61,9)	8 (38,1)	0,65	1,93	0,78 – 4,72	0,150
No	47 (79,7)	12 (20,3)				
<b>Eritropoyetina</b>						
Sí	-	1 (100)	2,95	19,24	2,15 – 172,1	0,008
No	60 (75,9)	19 (24,1)				
<b>Hierro</b>						
Sí	9 (75)	3 (25)	0,02	1,02	0,30 – 3,50	0,965
No	51 (75)	17 (25)				

\*Datos expresados en media (desviación estándar, DE).

## 5.5. Curvas de Kaplan Meier

Se analizó la supervivencia, entendida como la ausencia de ingresos por insuficiencia cardiaca durante el año de seguimiento, en aquellos pacientes en los que el ingreso índice constituía su primer ingreso por insuficiencia cardiaca. Se seleccionaron las variables que habían resultado estadísticamente significativas en el análisis previo. La Tabla 38 resume el porcentaje de pacientes libre de ingresos por insuficiencia cardiaca durante el año de seguimiento en función de estas variables:

**Tabla 38. Distribución de los pacientes libres de reingreso por IC durante el seguimiento**

	1 mes % (EE) n	6 meses % (EE) n	12 meses % (EE) n	p
<b>Global</b>	92,5 (2,9) 74	86 (3,9) 69	85 (0,4) 68	
<b>FC <math>\geq</math> 100 lpm al ingreso</b>				
No	92,3 (3,7) 48	86,5 (4,7) 45	82,0 (5,2) 43	0,050
Sí	89,3 (5,8) 25	82,1 (7,2) 23	60,0 (9,2) 17	
<b>Tratamiento al alta con diurético de asa</b>				
No	85,7 (13,2) 6	71,4 (17,1) 5	42,9 (18,7) 3	0,023
Sí	93,2 (3,0) 68	86,3 (4,0) 63	78,1 (4,8) 57	
<b>NTproBNP <math>&gt;</math>1822,5 ng/l</b>				
No	97,0 (3,0) 32	90,9 (5,0) 30	87,9 (5,7) 29	0,012
Sí	91,9 (2,7) 36	75,7 (7,1) 28	59,5 (8,1) 22	

A continuación, se expone la representación gráfica de estos valores en forma de curvas de supervivencia (Figuras 21-23):

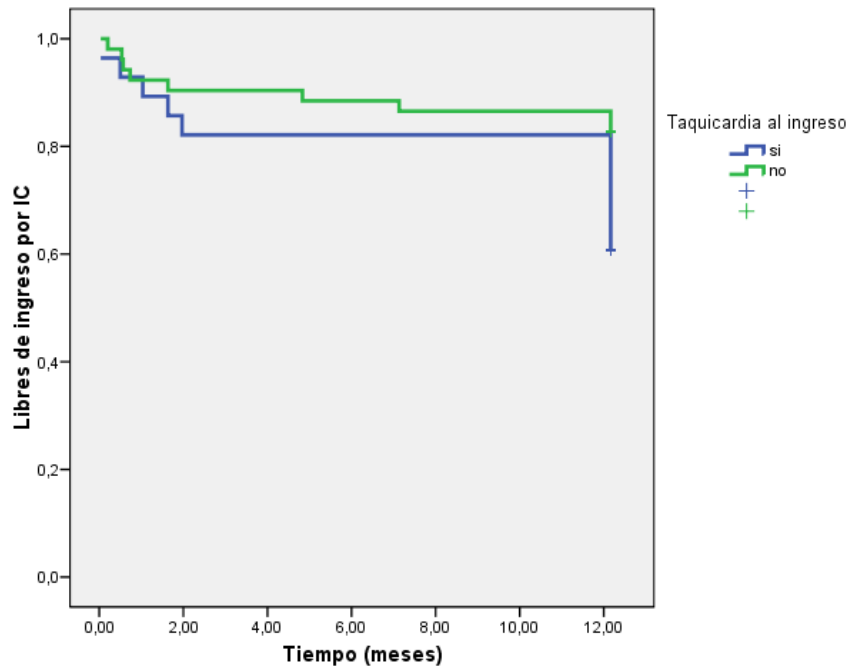


Figura 21. Curva de Kaplan Meier: taquicardia al ingreso

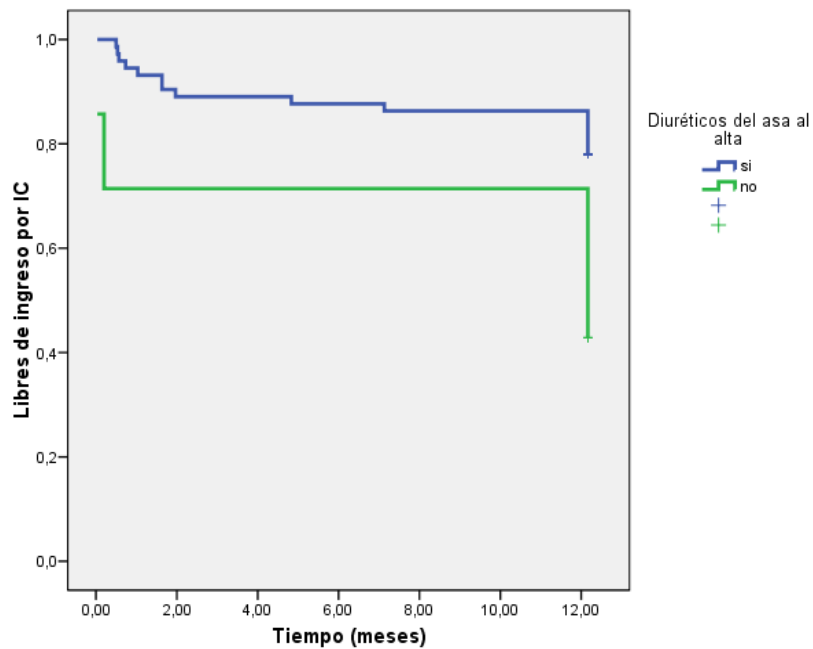


Figura 22. Curva de Kaplan Meier: tratamiento con diurético de asa al alta

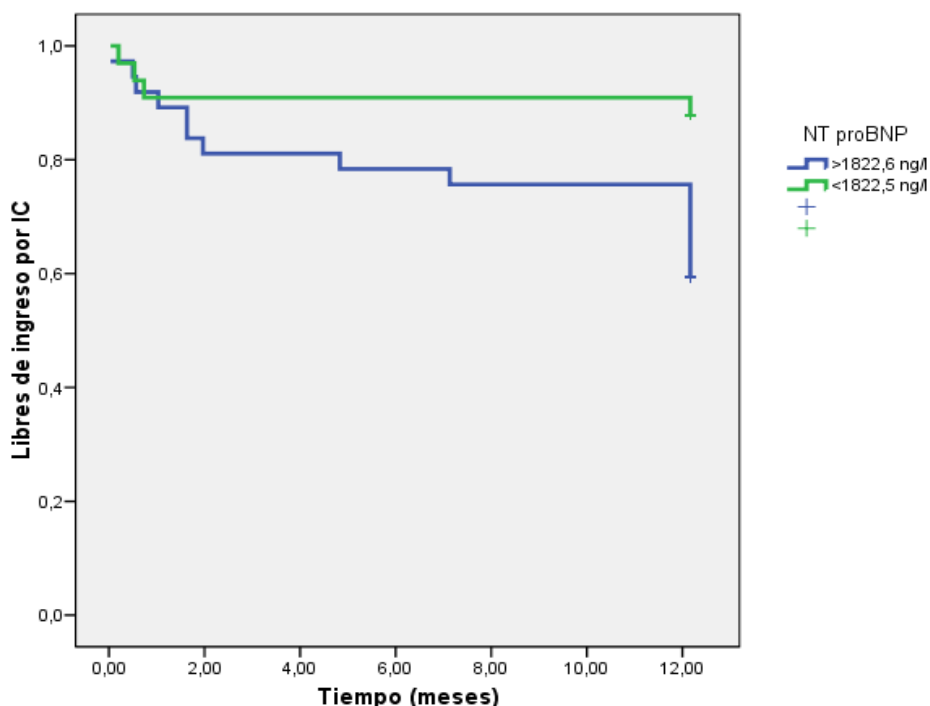


Figura 23. Curva de Kaplan Meier: NT proBNP

### 5.6. Modelo predictivo de regresión de Cox

Con el fin de determinar las variables predictoras de ingreso por insuficiencia cardiaca, se realizó un análisis de regresión de Cox. Debido al reducido tamaño muestral, únicamente se incluyeron dos variables por modelo de estudio. Dichas variables se seleccionaron en función de su significación estadística ( $p < 0,20$ ) o por su relevancia clínica. Entre ellas se encuentran: la presencia de taquicardia en el registro inicial de constantes (frecuencia cardiaca en reposo  $\geq 100$  lpm), valores de NT proBNP superiores a 1822,5 ng/l y el tratamiento farmacológico al alta del ingreso índice con un diurético de asa.

Con la limitación del tamaño muestral, se observó que, tras el análisis de regresión de Cox, únicamente la variable relacionada con los niveles plasmáticos de NT proBNP mantenía la significación estadística (Tabla 39).

Tabla 39. Análisis de regresión de Cox

Variable	$\beta$	HR	IC 95%	p
NT proBNP >1822,6 ng/l	1,30	3,67	1,22 – 11,05	0,021

## 6. Mortalidad

En 82 pacientes (53,2%) se trataba del primer ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada. De éstos, 2 pacientes fallecieron durante el ingreso índice, uno de ellos por progresión de la situación de insuficiencia cardiaca y el otro de muerte súbita. Entre los 80 pacientes que fueron dados de alta, 9 pacientes fallecieron a lo largo del año de seguimiento, siendo la supervivencia total al año de estos pacientes del 86,6%.

La causa de muerte fue secundaria a una complicación cardiovascular en 3 pacientes (edema agudo de pulmón), no cardiovascular en 3 pacientes (shock séptico de origen respiratorio o urinario) y desconocida en los 3 pacientes restantes.

Del análisis de los factores relacionados con la mortalidad en este grupo de pacientes (incluyendo las mismas variables que en el estudio realizado para describir la mortalidad en la muestra global, de los 154 pacientes iniciales) se desprende que sólo dos se asociaban de forma significativa a un mayor riesgo de muerte. Por un lado, la presencia de taquicardia en el registro inicial de constantes ( $>100$  lpm en reposo), con un HR 4,03 (1,00 – 16,1 IC 95%,  $p = 0,049$ ). En segundo lugar, la existencia de disfunción sistólica del VD (HR 5,06; 1,35 – 18,87 IC 95%,  $p = 0,016$ ), (Figuras 24 y 25).

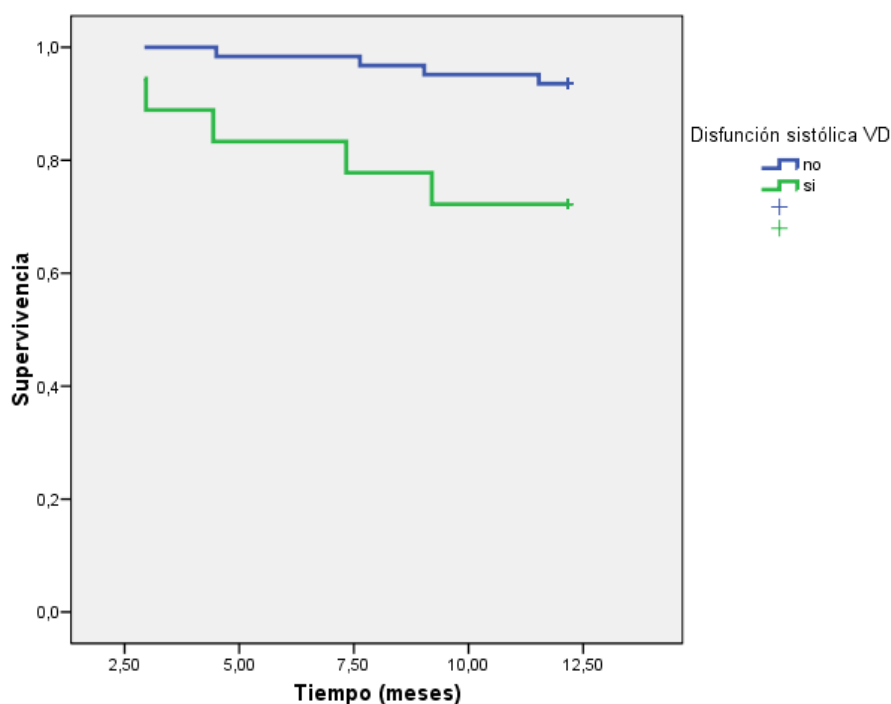


Figura 24. Curva Kaplan Meier: disfunción sistólica del ventrículo derecho

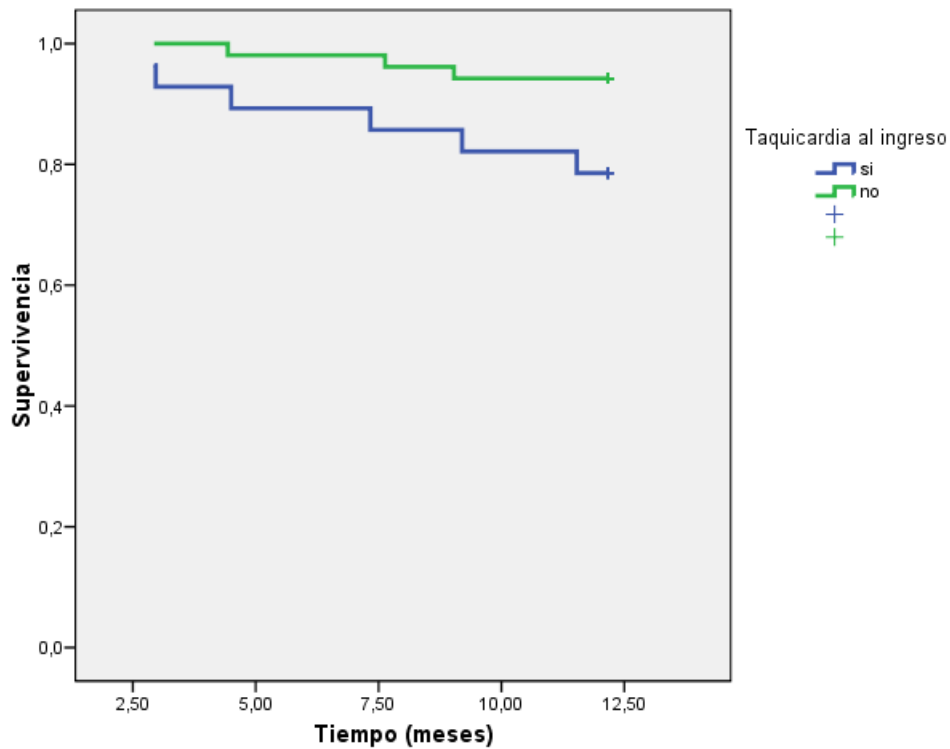


Figura 25. Curva Kaplan Meier: taquicardia al ingreso y mortalidad al año

Para el análisis de supervivencia se excluyeron los dos pacientes que fallecieron en el ingreso índice (Tabla 40).

Tabla 40. Supervivencia al año de los pacientes sin ingresos previos por IC

	1 mes % (EE) n	6 meses % (EE) n	12 meses % (EE) n	p
<b>Global</b>	98,8 (1,2) 79	93,8 (2,7) 75	88,8 (3,5) 71	
<b>Disfunción sistólica VD</b>				0,007
No	98,4 (1,6) 61	96,8 (2,2) 60	93,5 (3,1) 58	
Sí	94,4 (5,4) 17	77,8 (9,8) 14	72,2 (10,6) 13	
<b>FC &gt; 100 lpm al ingreso</b>				0,033
No	98,1 (1,9) 51	96,2 (2,7) 50	94,2 (3,2) 49	
Sí	96,4 (3,5) 27	85,7 (6,6) 24	78,6 (7,8) 22	

FC: Frecuencia cardiaca; VD: Ventrículo derecho.



# DISCUSIÓN

## **G. DISCUSIÓN**

### **1. Insuficiencia cardiaca: una clasificación espúrea.**

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de signos y síntomas atribuibles a una alteración de la función normal del corazón. Se ha extendido el uso de emplear la FEVI como criterio selectivo para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Las razones que se esgrimen para justificar esta clasificación dicotómica de un síndrome clínico común se resumen en dos: una razón práctica que responde al diseño de la mayoría de los estudios publicados en los que se ha tratado de estudiar algún aspecto de la insuficiencia cardiaca. Es éste un argumento un tanto endeble y fácilmente criticable, en tanto en cuanto no existe un consenso universal que establezca un punto de corte determinado con el que describir la FEVI “preservada”, con lo que en cada caso se establece un umbral para definir la normalidad que ronda, según los casos, desde el 35 hasta el 50%. En segundo lugar, se argumentan razones pronósticas, entendiéndose que aquellos pacientes con peor FEVI tienen, a su vez, mayor mortalidad<sup>22</sup>.

Desde un punto de vista clínico no parece razonable el hecho de separar de forma arbitraria lo que de por sí constituye un proceso fisiológico continuo, sístole y diástole. En la IC con FEVI reducida se observan alteraciones en la función diastólica, mientras que en la IC FEP la contractilidad miocárdica no necesariamente es normal<sup>36</sup>. Además, el hecho de elegir la FEVI como elemento diferenciador, aunque comprensible puesto que es un parámetro ecocardiográfico sencillo de obtener y fácil de entender desde el punto de vista conceptual, no es probablemente lo más adecuado puesto que existen otras medidas ecocardiográficas, o incluso otras pruebas de imagen (como la cardioRM), más precisas para reflejar la función sistólica<sup>36</sup>.

Pese a todo esto, en este estudio se han seguido las recomendaciones vigentes de la Sociedad Europea de Cardiología que contemplan la IC FEP como una entidad propia.

Desde un punto de vista pragmático, se acuña el término IC FEP para etiquetar con un diagnóstico concreto un problema clínico para el que no existe una respuesta fácil. En primer lugar, los síntomas y signos característicos de la IC son comunes a otras

enfermedades con una prevalencia similar o incluso superior a la de la IC en la población general. En las Guías de la AHA del 2013<sup>2</sup> se hace referencia expresamente a la necesidad de descartar con razonable certeza que la clínica que presenta el paciente no sea secundaria a patología no cardíaca. Clasificaciones como la de Framingham, universalmente aplicada en la práctica clínica, han mostrado tener una sensibilidad relativamente alta pero una pobre especificidad para identificar a pacientes con una FEVI inferior al 45% en el ecocardiograma, esto es, IC con disfunción sistólica del VI<sup>11</sup>. Entre los dos signos más específicos para el diagnóstico de IC se encuentran la presencia de un ritmo de galope por tercer ruido<sup>37</sup> o la cardiomegalia<sup>38</sup>, que, por otro lado, se encuentran con más frecuencia en pacientes con disfunción sistólica del VI.

El siguiente paso para establecer un diagnóstico es recurrir a una prueba de imagen o de laboratorio que oriente el problema hacia la propia definición de la IC, aquel trastorno funcional o estructural cardíaco que altera la capacidad del ventrículo izquierdo para garantizar el aporte de oxígeno necesario para el metabolismo tisular. Nacen así los diferentes algoritmos que proponen una combinación de unos y otros parámetros para establecer con certeza que un paciente tiene IC además de una FEP.

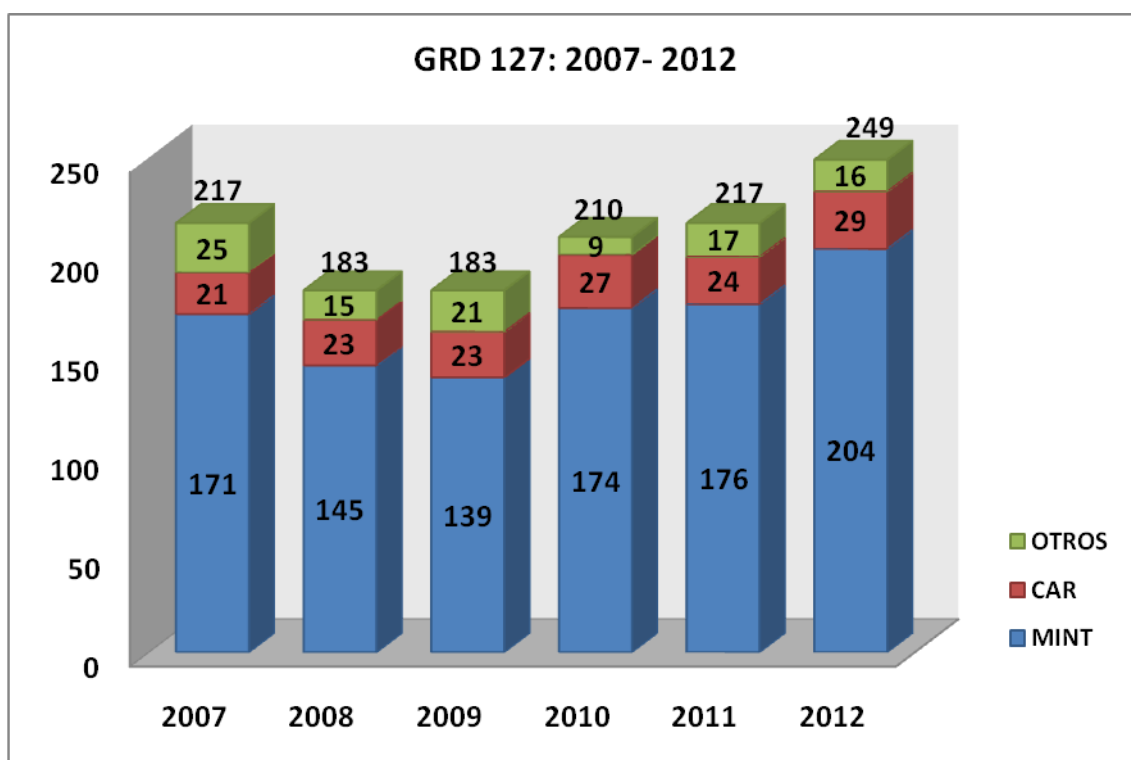
En este trabajo se exigió como requisito diagnóstico inicial que los pacientes ingresados con juicio clínico de IC, a tenor del médico responsable de la primera atención en el Servicio de Urgencias, cumplieran al menos los criterios clínicos de Framingham propuestos en 1971<sup>9</sup>.

El porcentaje de pacientes con diagnóstico clínico de IC superaba el 90%, independientemente de los criterios utilizados (según la clasificación de Framingham, según los criterios de la SEC o los propuestos por Paulus). Al comparar la clasificación de los pacientes en función del algoritmo diagnóstico utilizado, se observó que la propuesta por la SEC<sup>1</sup> coincidía en el diagnóstico de IC FEP con la de Paulus et al<sup>14</sup> en un 91,6% de los casos. Aunque no disponemos de un patrón oro de referencia, que sería la evaluación directa de la función diastólica estimada mediante el cateterismo cardíaco, parece razonable asumir que, siguiendo las recomendaciones vigentes, la inmensa mayoría de los pacientes incluidos en el estudio estaban en situación de IC.

## 2. Grupos relacionados con el diagnóstico

En la Figura 26 se recoge la distribución de los 1.259 pacientes ingresados en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón en el periodo comprendido desde el año 2007 hasta el año 2012 a los que se les codificó con el GRD 127. Cabe resaltar que un alto porcentaje de estos pacientes ingresaron en la Unidad de Medicina Interna (MINT), muy por encima del porcentaje de pacientes que ingresaron en Cardiología (CAR).

En nuestra serie, el número de pacientes inicial (221), excluyendo aquellos que ingresaron por IC secundaria a alto gasto, ERC estadio 5d o aquellos en los que ya se conocía la existencia de disfunción sistólica del VI, fue similar al total de pacientes ingresados por IC y GRD 127 en los años anteriores.



CAR: Cardiología. MINT: Medicina Interna.

Figura 26. GRD 127 durante los años 2007-2012

La estancia media de los pacientes ingresados por IC con un GRD 127 en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón se establece alrededor de los 6 días en los últimos 6 años (Figura 27). En este estudio, la mediana de la estancia media fue similar (6 días, RIQ 4).

Si se compara por servicios la estancia media de ingreso en Medicina Interna fue de 6,18 días, mientras que en Cardiología fue de 5,59 días. En nuestro estudio, la

mediana (RIQ) de la duración del ingreso de los pacientes ingresados en Cardiología fue de 4 (3) días, mientras que en Medicina Interna fue de 6 (4) días.

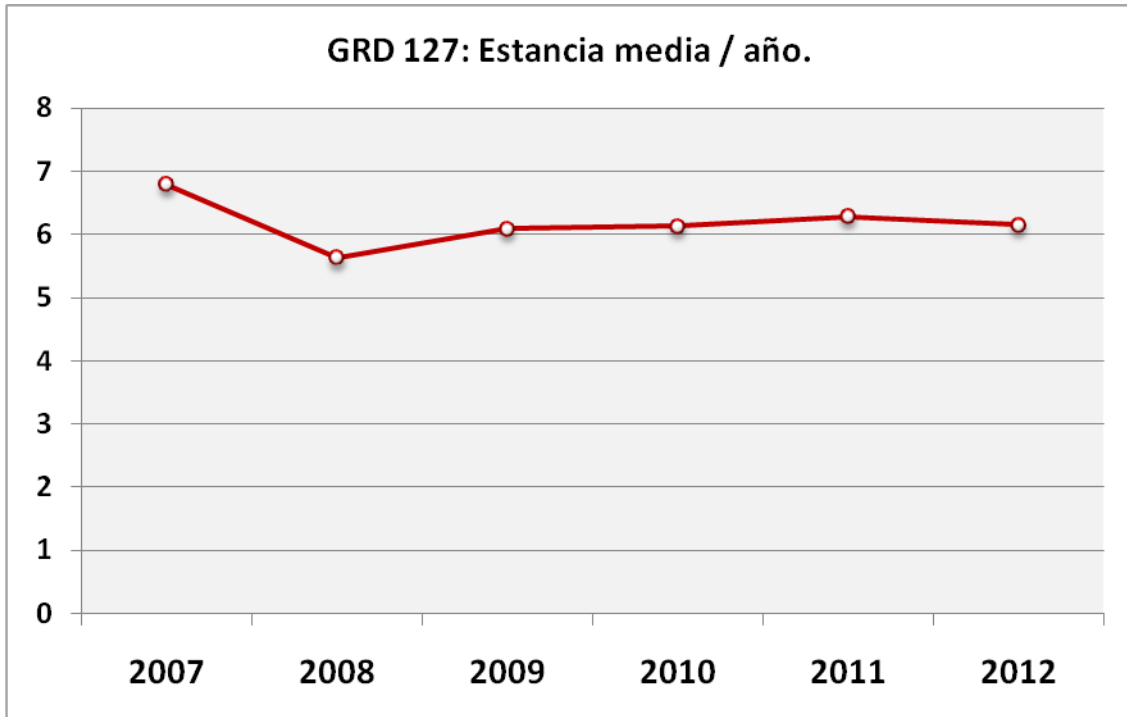


Figura 27. Estancia media: GRD 127

De los 1.259 pacientes diagnosticados con el GRD 127 en los años referidos, el 77% fueron mayores de 75 años, sólo 4 pacientes eran menores de 44 años (Figura 28). En la muestra de este estudio, el 77,9% de los pacientes eran mayores de 75 años.

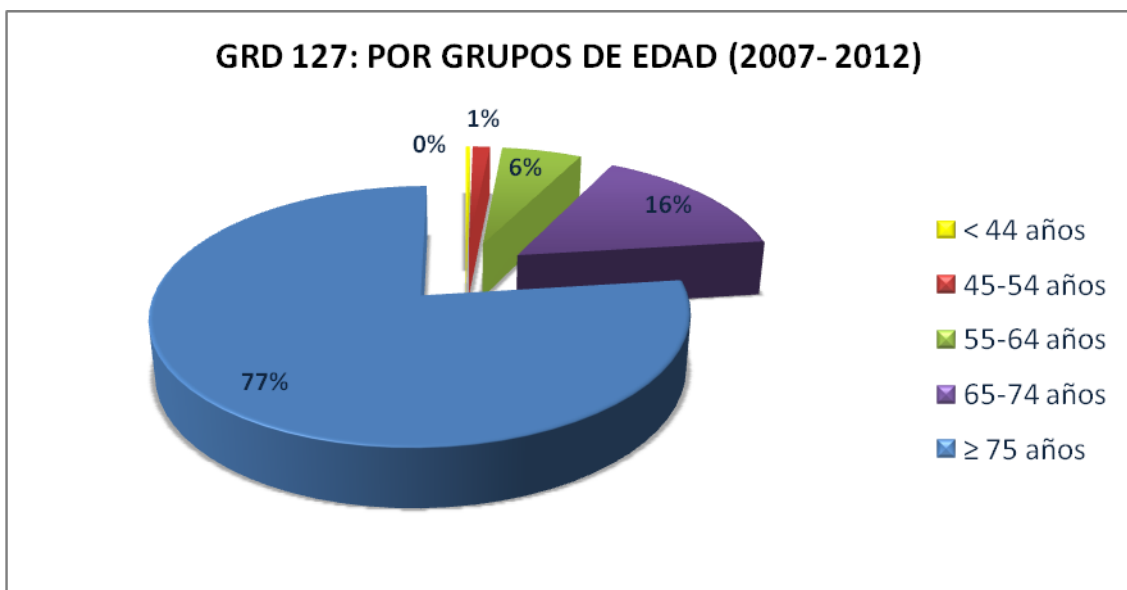
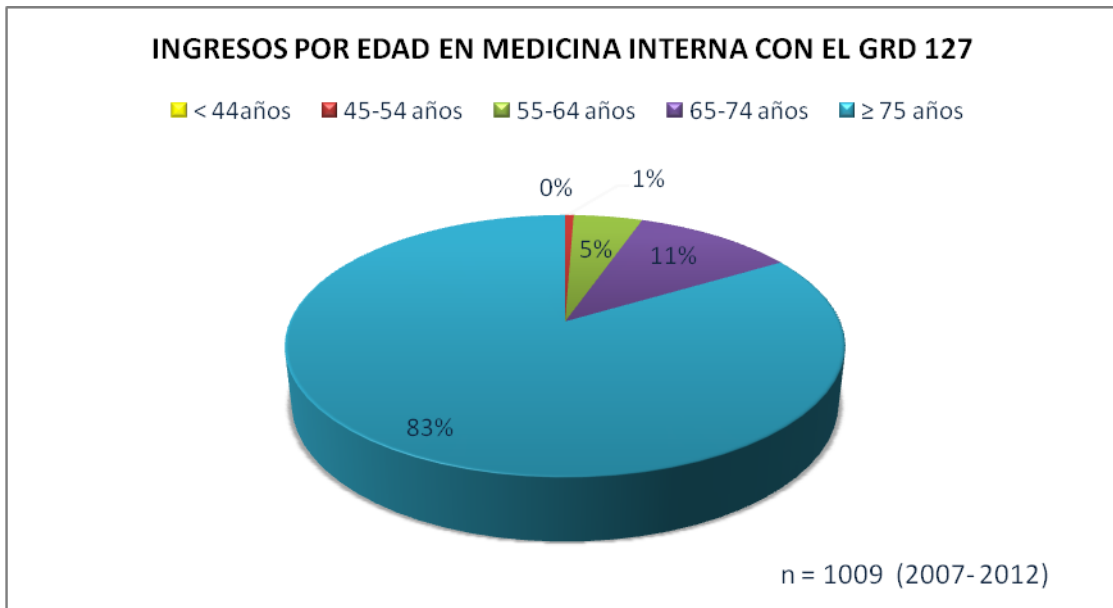
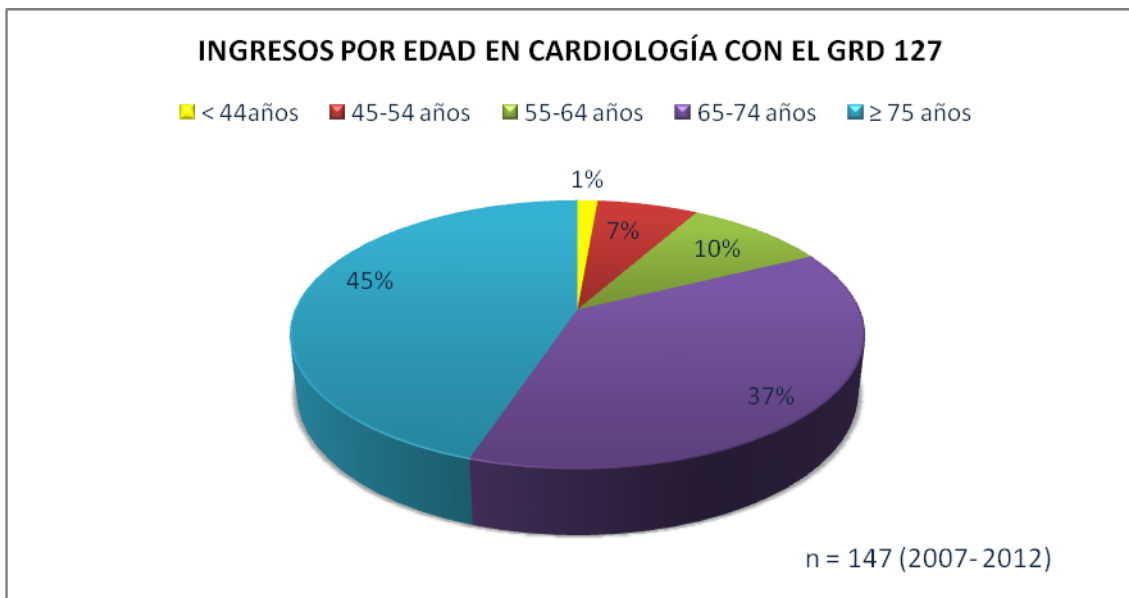


Figura 28. GRD 127 en función de la edad

La distribución de pacientes según la edad en los diferentes servicios en el período 2007 – 2012 se recoge en las Figuras 29 y 30. En la población de este estudio el porcentaje de pacientes mayores de 75 años también resultó más frecuente en Medicina Interna que en Cardiología: el 87,5% de los pacientes mayores de 75 años ingresó en Medicina Interna frente al 12,5% que fueron ingresados en Cardiología. Entre los menores de 75 años, el 55,9% de los pacientes ingresaron en Medicina Interna, mientras que el 44,1% restante ingresó en Cardiología.



**Figura 29. Ingresos en Medicina Interna en función de la edad**



**Figura 30. Ingresos en Cardiología en función de la edad**

### 3. Características sociodemográficas

Con idea de no resultar reiterativa en la exposición de los datos, la discusión de los aspectos diagnósticos y pronósticos de las distintas variables se realizará de forma agrupada por apartados.

#### 3.1. Sexo

En la muestra estudiada, la mayoría de los pacientes eran mujeres (63%). Este hallazgo coincide con la práctica totalidad de los ensayos publicados hasta la fecha. Así, en un subanálisis del estudio I-PRESERVE (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trial*), se observó que entre los 4.128 pacientes reclutados, 2.491 (60%) eran mujeres<sup>39</sup>. En otras series publicadas, la proporción de mujeres con diagnóstico de IC FEP también se ha descrito un 10% superior a la de los hombres<sup>5,6,40</sup>.

Entre las hipótesis que pueden justificar este hecho, se ha propuesto que en las mujeres se desarrolla con más frecuencia hipertrofia concéntrica como respuesta a una sobrecarga de presión mantenida en el tiempo<sup>41,42</sup>. En este sentido, y, aunque pueda parecer contradictorio, es interesante resaltar las diferencias anatómicas entre ambos sexos, como que el volumen ventricular izquierdo y la masa ventricular son menores en las mujeres, incluso tras ajustar por la superficie corporal<sup>43</sup>.

Asimismo, se han descrito distintas respuestas fisiológicas adaptativas a la sobrecarga de presión telediastólica entre hombres y mujeres. Mientras que los primeros tienden a desarrollar hipertrofia excéntrica de VI, en las mujeres se produce una replicación de los miocitos en forma concéntrica<sup>44</sup>. Además, en los hombres – pero no en las mujeres –, con la edad, se produce un incremento paulatino del volumen ventricular izquierdo<sup>45</sup>. Todo esto podría justificar la mayor prevalencia de IC FEP entre las mujeres. En nuestra muestra no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la masa ventricular ajustada a la superficie corporal entre hombres y mujeres. Sí se corroboró que los hombres presentaban un volumen telediastólico del VI, ajustado a la superficie corporal mayor que el de las mujeres ( $p = 0,044$ ).

Al comparar las principales características epidemiológicas, clínicas y pronósticas entre hombres y mujeres en la población estudiada (Anexo III), se encontraron las siguientes diferencias:

El porcentaje de pacientes octogenarios fue mayor entre las mujeres ( $p = 0,001$ ), aunque la diferencia entre la edad media de hombres y mujeres no alcanzó la significación estadística. En este aspecto puede influir el hecho de que la esperanza de vida de las mujeres españolas supere en casi seis años la de los varones<sup>46</sup>.

Por otro lado, entre las mujeres fue más frecuente encontrar enfermedad renal crónica, como ya se describía en el estudio I-PRESERVE<sup>39</sup> y fibrilación auricular permanente, mientras que entre los hombres fue más frecuente encontrar pacientes fumadores y con diagnóstico de EPOC, como también se ha descrito en otros estudios<sup>39,47</sup>.

Desde un punto de vista pronóstico, Redondo-Bermejo et al<sup>47</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo observacional en el que trataron de determinar la influencia del sexo en los pacientes hospitalizados por IC, independientemente de la FEVI. Las mujeres eran más mayores, con historia de HTA y de ingresos previos por IC en mayor proporción que los hombres. Tanto la anemia como la enfermedad renal crónica se encontraron con menos frecuencia entre los varones. Sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos grupos ni en cuanto a la mortalidad por cualquier causa ni en cuanto al riesgo de rehospitalización por IC.

Aunque se ha descrito el sexo femenino como un factor protector en pacientes con IC FEP tanto para mortalidad como para rehospitalización por IC<sup>6,39</sup>, en este estudio no se encontraron diferencias entre ambos grupos. En un estudio español realizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela que comparaba la influencia del sexo en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por IC en función de la FEVI (FEP  $\geq 50\%$ ) tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia entre ambos sexos ni en el número de reingresos por IC<sup>48</sup>.

En esta Tesis, las variables asociadas a mortalidad fueron diferentes en los dos grupos. Mientras que en el grupo de las mujeres la mortalidad se asoció a tener historia de anemia, como ya se ha descrito en otros estudios<sup>47</sup> y a variables relacionadas con la situación clínica al ingreso (edema agudo de pulmón o insuficiencia respiratoria), en los hombres se encontró mayor mortalidad por cualquier causa en los pacientes en tratamiento con oxigenoterapia crónica y en aquéllos que presentaban

niveles superiores a 31,4 UI/ml de CA 125 en plasma. La obesidad actuaba como factor protector específicamente en el grupo de los varones. En ambos grupos las variables comunes relacionadas con la mortalidad fueron la presencia de disfunción sistólica del VD, presentar como complicación un fracaso renal agudo durante el ingreso o mayores niveles de NT proBNP en plasma.

Resulta llamativo que la edad no se vea reflejada como variable pronóstica en el análisis multivariable en ninguno de los dos grupos, ya que suele ser el principal factor determinante de mortalidad. Se corrobora la importancia pronóstica de parámetros analíticos como el NT proBNP, la enfermedad renal y la disfunción ventricular derecha, que se comentarán con detalle en los apartados correspondientes.

En definitiva, las mujeres en nuestra muestra fueron octogenarias en mayor proporción que los varones, si bien la edad no resultó un factor pronóstico diferencial entre ambos sexos. No se han demostrado diferencias en los objetivos principales entre hombres y mujeres, pero sí se han encontrado diferencias en las variables relacionadas con el pronóstico.

### **3.2. Edad**

Mientras que en la mayoría de los estudios sobre IC FEP la edad media oscila entre los 65 y los 75 años, nuestra población fue mayoritariamente octogenaria. Los pacientes incluidos en este estudio vienen a reflejar lo que de forma habitual se encuentra en la práctica clínica real, población muchas veces infrarrepresentada en los grandes ensayos clínicos. En el ensayo I-PRESERVE<sup>39</sup>, por ejemplo, la edad media (DE) de las mujeres incluidas fue de 72 (7) años, mientras que la de los hombres fue de 71 (7) años. Steinberg et al<sup>5</sup> analizaron las características epidemiológicas de 110.621 pacientes ingresados por IC en 275 hospitales estadounidenses en 2010. El 36% de los pacientes tenían una FEVI  $\geq$ 50%. El 63% eran mujeres. La edad media en este grupo fue de 78 años (67 – 85).

La IC es una causa frecuente de hospitalización en el anciano<sup>49,50</sup>. La prevalencia de la IC aumenta conforme lo hace la edad<sup>51</sup>. Entre los pacientes ancianos es más frecuente la IC FEP que entre los pacientes más jóvenes<sup>52,53</sup>. El incremento progresivo

de la masa ventricular izquierda con la edad y la fibrosis por depósito de colágeno intersticial determinan la existencia de disfunción diastólica<sup>54</sup>, incluso en pacientes sin historia de HTA<sup>55</sup>.

Determinados aspectos clínicos relacionados con la IC varían en función de la edad del paciente. En el Anexo IV se recogen las diferencias que se han encontrado en este trabajo. En este sentido, Stein et al<sup>56</sup> compararon las características de 3.897 pacientes con edades comprendidas entre los 50 y los 75 años, con las de 5.438 pacientes mayores de 75 años. Encontraron que en el grupo de pacientes mayores era más frecuente presentar IC FEP, definida como FEVI  $\geq$  45% (64,8% frente al 53% del grupo con FEVI < 45%,  $p < 0,0001$ ). En este estudio se documentó que la mortalidad por cualquier causa al mes y al año del ingreso hospitalario fue significativamente superior entre los pacientes mayores de 75 años.

Se ha descrito que esta población específica puede presentar otra serie de características que les diferencien de otros pacientes más jóvenes, como pueden ser un mayor grado de malnutrición o anemia. Tampoco es infrecuente que sufran presentaciones clínicas más atípicas, como un síndrome confusional o una caída<sup>57</sup>.

En nuestra serie, el 34% de los pacientes mayores de 80 años vivía en una residencia geriátrica. Existen estudios sobre IC realizados expresamente en centros especializados en cuidado de pacientes ancianos: Hancock et al<sup>58</sup> estudiaron las características de 405 pacientes, con edades comprendidas entre los 65 y los 100 años (edad media 84 años), que residían habitualmente en 33 centros geriátricos británicos. Los criterios empleados para establecer el diagnóstico de IC fueron los propuestos por la SEC. El 22,8% de las personas estudiadas cumplía estos criterios. El 62,7% (57 pacientes) tenían una FEVI superior al 50%, mientras que el 22,8% (34 pacientes) presentaba disfunción sistólica del VI.

Por su parte, Conde-Martel et al<sup>40</sup> estudiaron 1.172 pacientes con IC de los que 224 de ellos eran mayores de 84 años. Observaron que, entre los ancianos, predominaban las mujeres con HTA, obesidad, y con una FEVI igual o superior al 50% (el 68,7% de los pacientes).

En nuestro estudio, también predominaba el sexo femenino entre los pacientes mayores de 80 años, si bien la obesidad y la diabetes fueron más frecuentes en los menores de 80 años. No obstante, patologías como la demencia o la anemia y, de forma global, una mayor comorbilidad estimada por el índice de Charlson abreviado (excluyendo la edad), fueron más frecuentes entre los más ancianos.

Otros estudios realizados en pacientes mayores de 85 años coinciden en señalar que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular es menor en estos pacientes, probablemente porque fallecen de forma prematura por alguna complicación cardiovascular secundaria a la aterosclerosis sistémica, mientras que la comorbilidad no cardiovascular aumenta de forma exponencial conforme avanza la edad<sup>59</sup>.

Entre los hallazgos ecocardiográficos obtenidos en este trabajo se observó que los pacientes mayores de 80 años presentaban un volumen telediastólico menor ( $p = 0,001$ ) y disfunción sistólica del VD con más frecuencia ( $p < 0,0001$ ). Estudios realizados en ancianos mayores de 85 años a los que se les realiza un ecocardiograma en situación basal (no en IC), muestran que es frecuente observar dilatación auricular izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, así como otros parámetros sugestivos de disfunción diastólica, como una velocidad de la onda  $e'$  estimada mediante Doppler tisular en el anillo mitral septal disminuida o una relación  $E/e'$  aumentada, hallazgos que plantean dudas sobre la aplicación de estos criterios a la hora de diagnosticar de IC FEP a pacientes ancianos en base a estos parámetros ecocardiográficos<sup>60</sup>.

La determinación plasmática del NT proBNP ha demostrado tener valor diagnóstico entre la población anciana<sup>61</sup> pese a que haya estudios que sugieran elevar el umbral diagnóstico en estos pacientes<sup>62,63</sup>. En nuestra serie no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la mediana del NT proBNP en ambos grupos.

En cuanto al tratamiento al alta en estos pacientes, se les prescribió con menos frecuencia un antagonista de la aldosterona (espironolactona) o estatinas que a pacientes más jóvenes, de forma similar a lo encontrado en otras series publicadas<sup>64</sup>. Por otro lado, el porcentaje de pacientes ancianos a los que se les indicó tratamiento

con un diurético de asa o con soporte de oxígeno crónico al alta fue mayor que en los menores de 80 años. En un registro francés con 3.237 pacientes con IC en el que se revisó la prescripción farmacológica en estos pacientes en función de la edad y la FEVI, se observó de igual modo que los diuréticos de asa (junto con la digoxina y los nitratos) se prescribían más frecuentemente cuanto más anciano era el paciente, de forma inversa a lo que ocurría con los IECA, ARA II o betabloqueantes<sup>65</sup>. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en relación con el tratamiento con IECA, ARA II o betabloqueantes.

En el estudio de Conde Martel et al<sup>40</sup>, se observó que la mortalidad al año en estos pacientes fue del 26,3% (similar a la que se ha encontrado en este estudio). En el análisis multivariable la clase funcional NYHA, la anemia y la ausencia de obesidad se asociaron a mayor mortalidad.

Carrasco-Sánchez et al<sup>66</sup>, evaluaron los factores demográficos, clínicos, funcionales y analíticos asociados a la mortalidad por cualquier causa, con un seguimiento de un año, en 218 pacientes ingresados por IC FEP (FEVI  $\geq$ 45%), de los cuales el 34,4% tenía más de 80 años. Encontraron que la urea por encima de la media, la edad, la hiponatremia al ingreso y una menor puntuación en el índice de Barthel (esto es, mayor dependencia funcional) fueron predictores independientes de mortalidad en los pacientes octogenarios.

En nuestro estudio, la mortalidad fue superior en el grupo de pacientes mayores de 80 años (RR 5,41; 2,01 – 14,50 IC 95%, p <0,0001). En el análisis univariado, la anemia, la disfunción sistólica del VD, sufrir un fracaso renal agudo durante el ingreso, valores elevados del CA 125 y la duración del complejo QRS en el ECG superior a 120 ms, se asociaron a un incremento de riesgo de mortalidad por cualquier causa al año. En el análisis multivariable, tras ajustar por las variables significativas en el análisis univariado o con relevancia clínica, se obtuvo que tanto la necesidad de soporte con oxígeno de forma crónica, como la elevación del CA 125 por encima de la mediana, fueron factores independientes de mortalidad en este grupo de población, hallazgos hasta ahora no descritos en otros estudios similares.

En cuanto a la rehospitalización por IC en pacientes sin ingresos previos por esta causa, por la limitación impuesta por el reducido tamaño muestral, no fue posible realizar un análisis de regresión de Cox. Sin embargo, en el análisis univariado, se observó que tanto la historia de enfermedad renal crónica como la elevación de valores de NT proBNP por encima de la mediana, se asociaron a un mayor porcentaje de reingresos por IC, aspecto sobre el que se profundizará en los apartados correspondientes.

### **3.3. Aspectos diferenciales en función del Servicio de ingreso**

En primer lugar, cabe destacar que en el 80,5% de los casos se decidió el ingreso en Medicina Interna desde Urgencias, generalmente por un médico que desconocía la FEVI en el momento de decidir el ingreso. En estudios similares, la proporción de pacientes que ingresaron en Medicina Interna por IC (sin distinción por la FEVI) también resultó significativamente superior, pero en menor medida: García Castelo et al<sup>67</sup> desarrollaron un estudio transversal sobre 951 pacientes ingresados consecutivamente por IC en los servicios de Medicina Interna, Geriátrica y Cardiología, durante un periodo de 6 meses. La edad media (DE) de los pacientes fue de 75,5 (12,4) años. El 42,7% de los pacientes tenía una FEVI  $\geq 50\%$ . El 61,8% de los pacientes ingresaron en Medicina Interna o Geriátrica.

El análisis detallado de las diferencias asistenciales a este respecto se recoge en el Anexo V. En nuestra muestra, se trataba del primer ingreso por IC en el 68,3% de los pacientes ingresados en Medicina Interna, frente al 32,7% de los ingresados en Cardiología. Los pacientes ingresados en Cardiología fueron significativamente más jóvenes, independientes para las actividades de la vida diaria y vivían en su domicilio familiar. Por otro lado, la comorbilidad de los pacientes ingresados en Medicina Interna resultó significativamente superior, tanto si se tenía en cuenta la edad como si se prescindía de esta variable. La historia previa de anemia, accidente cerebrovascular o demencia fue significativamente más frecuente en los pacientes ingresados en Medicina Interna.

Aunque no existen estudios publicados hasta la fecha que comparen las características de los pacientes con IC FEP en función del especialista responsable de su cuidado durante un ingreso hospitalario, sí que se han comparado en pacientes

ingresados por IC, independientemente de la función ventricular. En este sentido, los pacientes ingresados en Cardiología suelen ser más jóvenes, generalmente hombres, con mayor proporción de primeros ingresos por este motivo y de presentación inicial en edema agudo de pulmón<sup>68</sup>. Por su parte, los pacientes ingresados en Medicina Interna habitualmente presentan mayor grado de dependencia funcional<sup>67,69,70</sup>. En este trabajo no se han encontrado diferencias significativas en lo relativo a la presentación inicial del cuadro de IC en edema agudo de pulmón, si bien los pacientes que ingresaban en Medicina Interna presentaban con más frecuencia taquicardia en reposo e insuficiencia respiratoria basal en la recogida inicial de constantes realizada en Urgencias.

En los estudios publicados sobre pacientes ingresados por IC descompensada en Medicina Interna (independientemente de FEVI), se describe que suelen realizarse pruebas diagnósticas invasivas (como el cateterismo cardiaco) con menos frecuencia que si el paciente ingresa en Cardiología<sup>67,69</sup>. A tenor de los resultados del análisis multivariable de la muestra estudiada (edad > 80 años, infección como factor precipitante y una puntuación superior a 4 puntos en la escala de Charlson), se podría plantear que el hecho de que los pacientes ingresados en Medicina Interna sean más mayores y con mayor comorbilidad determine un tratamiento médico más conservador.

No existen estudios hasta la fecha que comparen las diferencias en el tratamiento en la IC FEP en función de la especialidad del médico que lo prescribe. Tampoco existe una orientación clara de las Guías de práctica clínica<sup>1,2</sup>, puesto que ninguno de los fármacos testados en los grandes ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha, ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes<sup>71-73</sup>.

En la población analizada resultó significativamente más frecuente la prescripción al alta de betabloqueantes, espironolactona y verapamil en el grupo que ingresó en Cardiología. Sin embargo, desde Medicina Interna se prescribieron más diuréticos de asa, antiagregantes (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y oxigenoterapia domiciliaria. La comparación con otras series de pacientes similares no es posible puesto que los artículos publicados hacen referencia a pacientes ingresados por IC, independientemente de la función ventricular.

En nuestra muestra, se comprobó que existía una diferencia significativa entre los distintos servicios a la hora de indicar tratamiento anticoagulante al alta en pacientes con fibrilación auricular. Mientras que en el 100% de los pacientes ingresados en Cardiología se inició tratamiento a este respecto, en Medicina Interna se prescribió en el 81,4% de los casos ( $p = 0,026$ ). Si se compara con otras series de pacientes ancianos el porcentaje de anticoagulación en estos pacientes fue bastante alto<sup>74</sup>. Sin embargo, probablemente por el reducido tamaño muestral, ésto no se tradujo en una menor proporción de ACV al año: entre los pacientes anticoagulados, 4 de ellos (5%) sufrieron un ACV durante el periodo de seguimiento, todos ellos estaban recibiendo acenocumarol ( $p = 1,000$ ).

La mortalidad global al año de los pacientes incluidos en el estudio fue significativamente superior entre aquellos que ingresaron inicialmente en Medicina Interna (RR 1,29; 1,15 – 1,45 IC 95%,  $p = 0,003$ ). En el análisis multivariable, tras ajustar por edad, NT proBNP y tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En la mortalidad intrahospitalaria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Cardiología y Medicina Interna. No existen estudios que comparen la mortalidad de los pacientes con IC FEP en función del especialista responsable de su cuidado durante el ingreso hospitalario. En pacientes con IC (independientemente de la FEVI), no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad intrahospitalaria entre ambas poblaciones<sup>67,70</sup>, aunque sí se ha descrito que la participación del cardiólogo en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IC se asocia a una mayor adherencia a las Guías de práctica clínica y a una mayor supervivencia a largo plazo<sup>75,76</sup>.

#### **4. Factores de riesgo cardiovascular**

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la muestra estudiada resulta similar a la de otras series publicadas<sup>5,6,40</sup>. La HTA es el FRCV que con más frecuencia se encuentra en estos pacientes (87% en este estudio). Sin embargo, no se encontraron diferencias en el registro de la tensión arterial sistólica recogida en Urgencias entre los pacientes diagnosticados de HTA y aquellos no hipertensos ( $p = 0,601$ ).

Entre los pacientes diabéticos (el 37,6% del total), la Hb glicada media resultó del 6,6%. Aguilar et al<sup>77</sup> analizaron el impacto de la DM sobre la mortalidad de 987 pacientes con IC FEP enrolados en el estudio DIG (*Digitalis Investigation Group*, FEP entendida como FEVI  $\geq$ 45%). Encontraron que los pacientes diabéticos eran más jóvenes y obesos que los no diabéticos. Durante un seguimiento medio de 37 meses, observaron que la DM se asociaba con un mayor riesgo de rehospitalización por IC o muerte por cualquier causa (RR 1,68; 1,26 – 2,25 IC 95%,  $p < 0,001$ ). En nuestra serie no se han encontrado diferencias entre ambos grupos, ni siquiera al seleccionar a aquellos pacientes diabéticos en los que existía afectación de órgano diana (nefropatía, retinopatía, enfermedad coronaria, vascular periférica o cerebrovascular).

El 44,1% de los pacientes tenía antecedentes de dislipemia. De ellos, el 73,5% estaba en tratamiento con estatinas. Entre éstos, los niveles de colesterol total y colesterol LDL fueron significativamente menores. No se observaron diferencias entre la historia de dislipemia ni de los niveles de colesterol en relación con la mortalidad por cualquier causa o reingreso por IC al año.

#### **4.1. Obesidad**

Desde hace años, se hace referencia al “efecto paradójico de la obesidad” para explicar por qué en determinados pacientes, como los que sufren IC crónica, la obesidad actúa como factor protector frente a aquellos pacientes con un peso normal. Esta paradoja se ha comprobado tanto en pacientes estables como en pacientes hospitalizados<sup>78</sup>. Como posible explicación se ha barajado que la reserva metabólica en estos pacientes es mayor<sup>79</sup> o que los receptores para el TNF- $\alpha$  del tejido adiposo contrarresten el efecto inflamatorio perjudicial de estas citocinas<sup>80</sup>. Guder et al<sup>81</sup> estudiaron el papel protector de los tradicionalmente considerados factores de riesgo cardiovascular en pacientes con IC. Incluyeron 867 pacientes, de los cuales el 49% tenían IC FEP (FEVI  $\geq$ 40%). La edad media de los pacientes era de 70 años (DE 13) y el 41% eran mujeres. Durante un seguimiento medio de 594 días, el 34% de los pacientes fallecieron. El mayor riesgo de mortalidad se encontró en el grupo de pacientes con menor IMC, colesterol total  $<160$  mg/dl y TA sistólica  $<110$  mmHg, tanto en el grupo con FEVI  $<40\%$  como en el grupo de pacientes con IC FEP (con una FEVI media de 55%). En la misma dirección apuntan los resultados de un registro de 2.254 pacientes

ingresados por IC en diversos hospitales españoles, a los que se les seguía en Unidades de Insuficiencia Cardíaca<sup>82</sup>. El 22% de los pacientes tenía una FEVI igual o superior al 45%. Encontraron que la mortalidad fue significativamente menor entre pacientes con IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>. Por otro lado, Kapoor et al<sup>83</sup>, en un estudio que incluía a 1.236 pacientes con IC FEP (FEVI  $\geq$ 50%), resaltaron que la mortalidad describía una curva en “U”, esto es la descendía conforme el IMC aumentaba, hasta llegar a un punto de corte de 45 kg/m<sup>2</sup> a partir del cual nuevamente tendía a ascender. De forma similar concluyen Haass et al<sup>84</sup> al analizar la subpoblación de pacientes obesos en el ensayo I-PRESERVE: la mortalidad resultó mayor en los pacientes con un IMC <23,5 kg/m<sup>2</sup>, para después decrecer y repuntar cuando el IMC era superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.

En nuestro estudio (Anexo VI), la obesidad efectivamente se asoció a menor mortalidad. En el análisis univariado, el RR de mortalidad por cualquier causa asociado a la obesidad fue de 0,46 (0,24 – 0,89 IC 95%, p = 0,016). El área bajo la curva del 62% (52 – 62) dio como mejor punto de corte para el riesgo de mortalidad un valor de IMC de 26,75 kg/m<sup>2</sup>, con una sensibilidad del 70,1% y una especificidad del 51,4%. Entre los pacientes incluidos el máximo IMC registrado fue de 45,4 kg/m<sup>2</sup>. No se observó una morfología en “U” de la curva de la mortalidad en nuestra muestra.

Se ha propuesto como explicación a estos hallazgos que los sujetos obesos con IC manifiesten los síntomas con mayor intensidad, lo que permitiría un diagnóstico más precoz con lo que el pronóstico mejoraría<sup>82</sup>. En los estudios publicados en este sentido, los pacientes obesos suelen ser más jóvenes, mujeres y padecen con mayor frecuencia HTA, DM, dislipemia y anemia. En el estudio de Puig et al<sup>82</sup>, se describía que en los pacientes con IC y FEVI  $\geq$ 45% se hallaron concentraciones significativamente más bajas de NT proBNP. Quizá podría interpretarse lo anteriormente expuesto desde otro prisma: ¿realmente están en insuficiencia cardíaca todos los pacientes obesos a los que se les diagnostica de IC FEP?

Ingle et al<sup>85</sup> trataron de ver si los síntomas atribuibles a la insuficiencia cardíaca (fundamentalmente la disnea) podían objetivarse al realizar el test de los 6 minutos en 104 pacientes con IC FEP (FEVI  $\geq$ 40%), comparándolo con otro grupo de 568 pacientes con diagnóstico de IC y FEVI <50% y un grupo control de 400 personas sanas. Los niveles de NT proBNP fueron similares entre el grupo de pacientes con IC FEP y el

grupo control, pero significativamente menores que en los pacientes con disfunción ventricular. No se encontraron diferencias en la distancia recorrida entre los pacientes con IC FEP y aquellos con FEVI reducida en el test de los 6 minutos ( $p = 0,973$ ). El grado de disnea fue similar en ambos grupos. Cabe destacar que el IMC de los pacientes con IC FEP fue significativamente superior al de los pacientes con FEVI reducida.

Probablemente, la mayor dificultad para establecer el diagnóstico de IC en estos pacientes radica en determinar si los síntomas que padecen realmente son atribuibles a un trastorno funcional o estructural cardíaco o por el contrario, están relacionados con la propia obesidad. Al analizar si cumplían los criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de IC se observó, con la limitación de que algunos de los signos de IC (como la presencia de tercer ruido, el reflujo hepatoyugular o la hepatomegalia) no se describían de forma sistemática en la exploración física inicial del paciente en Urgencias, que en los pacientes obesos la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax era significativamente menos frecuente que en los pacientes con un IMC inferior a  $30 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,013$ ). Las diferencias entre el resto de los ítems propuestos por Framingham no alcanzaron la significación estadística entre ambos grupos.

Al analizar las características de los pacientes obesos incluidos en nuestro estudio se observó que el porcentaje de pacientes que cumplía los criterios diagnósticos vigentes<sup>1,14</sup> fue elevado. Sin embargo, tanto la obesidad como la IC comparten una serie de signos y síntomas que dificulta en gran manera establecer con certeza si un paciente obeso está o no en IC. Al profundizar en este aspecto se encontró que los pacientes obesos diagnosticados de IC FEP presentaban niveles significativamente inferiores de NT proBNP en el análisis de sangre, una relación E/e' septal en el ecocardiograma significativamente inferior a la de los pacientes no obesos y, también con menor frecuencia, historia de fibrilación auricular entre sus antecedentes.

En definitiva, resulta especialmente complicado establecer el diagnóstico de IC FEP en los pacientes con obesidad. El papel de los tres pilares diagnósticos fundamentales de la IC FEP (fibrilación auricular, NT proBNP y la relación E/e' en Doppler tisular) en esta población merece ser revisado. Probablemente, el sobrediagnóstico de estos pacientes conlleve un sesgo de selección que interfiera en el

pronóstico: la mortalidad no es menor por el mero hecho de ser obesos, sino porque un porcentaje significativo de ellos no está en insuficiencia cardiaca.

## **6. Comorbilidad: índice de Charlson**

La gran mayoría de pacientes con diagnóstico de IC suelen padecer otras enfermedades que, en ocasiones, dificultan su manejo clínico. Pese a sus limitaciones, el índice de comorbilidad propuesto por Charlson et al<sup>30</sup> en 1987 aún constituye una referencia para tratar de unificar en un dato la complejidad para establecer cuán enfermo está un paciente concreto. Este índice fundamentalmente tiene un carácter pronóstico, esto es, establece el riesgo de mortalidad al año que resulta de asignar un valor numérico a cada una de las variables contempladas, en función de su impacto en la mortalidad. Aunque sólo contempla 19 enfermedades y tiende a sobrevalorar alguna enfermedad poco prevalente, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se ha demostrado su validez al compararlo con otros indicadores de comorbilidad<sup>86</sup>. El índice de Charlson medio (DE) en la muestra estudiada fue de 6,88 (2,38). Si se interpreta como “elevada comorbilidad” una puntuación en el índice de Charlson superior a 3, según este índice los pacientes incluidos en el estudio tendrían una mortalidad al año superior al 50%<sup>30</sup>.

Teniendo en cuenta que la edad media (DE) de la población a estudio fue 81 (9) años y que, según este índice, por cada década que supere los 40 años de edad se ha de asignar un punto más al baremo total, es fácil argumentar que, en esta muestra concreta, el riesgo asociado a la comorbilidad estimado por el índice de Charlson es simplemente una cuestión de edad. Para tratar de sortear este sesgo, se empleó un sistema de puntuación derivado del original – el índice de Charlson abreviado – que prescinde de la edad, de forma que una puntuación superior a 3 puntos se asoció a mayor mortalidad durante los 6 meses posteriores al ingreso hospitalario<sup>31</sup>. El índice de Charlson abreviado medio (DE) fue de 2,01 (1,27), lo que corresponde a una baja comorbilidad. A la luz de estos resultados, se puede concluir que la principal variable pronóstica en estos pacientes fue la edad, con un impacto mayor que el resultado de la combinación de enfermedades que complicaran la situación clínica.

Montero et al<sup>87</sup> publicaron un estudio prospectivo en el que analizaron la comorbilidad de 2,127 pacientes ingresados por IC de forma consecutiva durante 4 meses (octubre de 2000 a febrero de 2001) en distintas Unidades de Medicina Interna de 51 hospitales españoles, independientemente de la FEVI. El 53% de los enfermos tenía una FEVI superior al 45% (punto de corte que estimaron conveniente para definir la IC FEP). Compararon las características clínico-epidemiológicas entre los pacientes con una puntuación en el índice de Charlson ajustado por edad (mayor o igual a 3 puntos frente a inferior a 3 puntos). En el grupo con FEVI  $\geq$  45%, el 55% de los pacientes tenía un índice de Charlson entre 1 y 2 puntos ( $p > 0,05$ ).

En cuanto al carácter pronóstico del índice de Charlson, se encontró que los pacientes con una puntuación igual o superior a 4 puntos tenían mayor mortalidad que aquellos con una puntuación inferior (RR 6,0; 0,86 – 41,54 IC 95%,  $p 0,021$ ). No obstante, al aplicar el índice abreviado de Charlson la relación con la mortalidad no alcanzó la significación estadística, lo que viene a corroborar que no es tanto la comorbilidad como la edad el principal determinante de pronóstico en estos pacientes en nuestra muestra. No se encontraron diferencias en el grupo de pacientes sin ingresos previos por IC entre un índice de Charlson superior y mayor porcentaje de reingresos por IC.

## **7. Comorbilidad: otras patologías**

Maréchaux et al<sup>88</sup> analizaron el impacto de la comorbilidad en pacientes con IC FEP. Identificaron 98 pacientes ingresados por IC descompensada y FEVI preservada. La edad media (DE) de los pacientes fue de 76 (9) años. La FEVI media fue de 61% (55%-67%). Realizaron un seguimiento medio (DE) de 17 (11) meses, en el que 31 pacientes fallecieron y 24 fueron reingresados por IC. Las patologías asociadas a peor pronóstico fueron la DM, la anemia y la enfermedad renal crónica. No encontraron relación entre los niveles plasmáticos de BNP o las variables ecocardiográficas analizadas con ninguno de los objetivos primarios (mortalidad o reingreso por IC), concluyendo así que son las patologías no estrictamente cardiológicas las que marcan un peor pronóstico en estos pacientes.

Ather et al<sup>89</sup> compararon la prevalencia y el impacto pronóstico de enfermedades no cardiológicas en 2.843 pacientes con IC FEP frente a 6.599 pacientes con FEVI

reducida (<50%). Los pacientes con IC FEP eran más mayores y presentaban con más frecuencia EPOC, DM, HTA, enfermedades psiquiátricas, úlcera gastrointestinal y cáncer, siendo la ERC más frecuente entre los pacientes con FEVI reducida. Durante un seguimiento de 2 años, se observó que los pacientes con IC FEP eran hospitalizados con más frecuencia por una complicación no cardiovascular, mientras que aquellos con disfunción sistólica del VI reingresaron más por IC. A excepción de la EPOC, que se asoció de forma significativa con mayor riesgo de muerte en los pacientes con IC FEP, no se encontró asociación entre el resto de comorbilidades y la mortalidad durante el periodo de seguimiento.

En nuestro estudio, se ha demostrado que determinadas patologías no cardiológicas asocian por sí mismas un peor pronóstico en los pacientes con IC FEP, aspecto que se detallará en los apartados correspondientes.

### **7.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la insuficiencia cardiaca con frecuencia coexisten, con la dificultad que esto a veces comporta para establecer un diagnóstico diferencial entre ambas<sup>90,91</sup>. Para discernir si verdaderamente estos pacientes ingresan por IC o no, se ha propuesto emplear la determinación plasmática de NT proBNP por su elevado valor predictivo negativo<sup>1</sup>. Dado que frecuentemente se solapan signos y síntomas entre ambas patologías, se analizó la relación entre los ítems diagnósticos de los dos algoritmos empleados con la EPOC, sin encontrarse diferencias. No obstante, en la presentación clínica inicial se observó que en los pacientes con IC FEP fue más frecuente que coexistieran dos criterios mayores de Framingham y que existiera disnea paroxística nocturna.

Pese a los resultados de otros trabajos que han identificado la EPOC como un factor asociado a mal pronóstico en series de pacientes con IC FEP<sup>89,92,93</sup>, en nuestra muestra no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad o rehospitalización por IC en este sentido.

### **7.2. Anemia**

La anemia, definida como niveles de hemoglobina inferiores a 12 g/dl en mujeres y a 13 g/dl en hombres, es frecuente entre los pacientes con IC FEP<sup>89,94-97</sup>. La

causa de la anemia en estos pacientes generalmente es múltiple: ferropénica, secundaria a la enfermedad renal crónica, por una disminución de la producción de la eritropoyetina o asociada a trastornos crónicos<sup>96,98</sup>.

Los hallazgos de nuestro estudio ayudan a profundizar en las características de estos pacientes en tres aspectos: la etiología de la anemia, su tratamiento y los factores determinantes del pronóstico en estos pacientes.

El porcentaje de anemia entre los pacientes ingresados por IC FEP resultó discretamente superior al descrito en otros estudios similares<sup>99,100</sup>, con una edad media superior en los pacientes de nuestro estudio.

Grigorian Shamagian et al<sup>99</sup> llevaron a cabo un estudio en 210 pacientes ingresados en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela por IC FEP, entre los años 2000 y 2003. Para el diagnóstico se exigió que se cumplieran los criterios de Framingham y que la FEVI fuera igual o superior al 50% en el ecocardiograma. No se precisaba si los pacientes con valvulopatía severa fueron excluidos o no (aunque se describía que el 33% de los pacientes tenían enfermedad valvular). El 55,7% de los pacientes presentaban un filtrado glomerular disminuido, si bien no se refiere la historia de enfermedad renal crónica previa ni si se excluyeron a los pacientes en tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis. El 46% de los pacientes presentaba niveles de hemoglobina inferiores a 12 g/dl en mujeres y a 13 g/dl en hombres. De forma similar a los resultados de nuestro estudio, encontraron que los pacientes con anemia eran más mayores, con una edad media de 75 años, un lustro inferior a la de nuestra población.

En nuestro estudio, se consideró la anemización respecto a análisis de sangre previos como responsable de la descompensación de la IC en un porcentaje mínimo de casos (1,9%). Este hecho sugiere que en la mayoría de los pacientes la anemia se asociaba a un proceso crónico subyacente, bien digestivo, bien nefrológico o asociado a un trastorno inflamatorio o neoplásico.

Existía ferropenia (hierro sérico inferior a 60 µg/l) en el 93,1% de los pacientes anémicos. Este hecho no es patognomónico de la anemia ferropénica *per se*, sino que también puede encontrarse en la anemia de tipo inflamatorio. No se encontraron

diferencias entre los niveles de transferrina, ferritina, vitamina B12 o ácido fólico entre ambos grupos.

Con la limitación asociada a la exclusión de pacientes con niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl y de aquellos pacientes con ERC estadio 5d (en diálisis), se observó una asociación significativa entre la anemia y la historia de nefropatía, ya descrita en estudios previos<sup>98,101</sup>. No se encontró relación entre la anemia y el tratamiento concomitante con algún antiagregante o anticoagulante en el momento del ingreso. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba un IMC en rango de malnutrición. No puede descartarse que existiera cierto grado de anemia dilucional por aumento del volumen plasmático propio de la IC. Podría considerarse que la anemia fuera secundaria a pérdidas crónicas digestivas, aunque no se encontró relación entre la historia de úlcera gastroduodenal o de hemorragia digestiva previa. No se encontró relación entre anemia y antecedentes de neoplasia, linfoma, leucemia o enfermedad de tejido conectivo.

Parece, por tanto, que la única causa demostrada de anemia en este grupo de pacientes es la enfermedad renal crónica, provocada fundamentalmente por un déficit en la producción de eritropoyetina. La asociación entre anemia, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal ha cobrado entidad propia en el llamado síndrome de anemia cardiorrenal<sup>102</sup>, asociado a mal pronóstico en pacientes con IC y FEVI deprimida<sup>103</sup>, debido, entre otras causas, a que el tratamiento para un aspecto de este síndrome (por ejemplo, el uso de diuréticos para aliviar los síntomas de congestión por la IC) pueden perjudicar a otro de los sistemas implicados (en el caso del ejemplo propuesto, un fracaso renal agudo prerrenal sobre una función renal ya dañada) lo que complica su tratamiento. La principal recomendación de la SEC a este respecto es que en el tratamiento de estos pacientes participen de forma conjunta nefrólogos y cardiólogos<sup>1</sup>. Los estudios realizados hasta la fecha se han orientado bien hacia la estimulación de la eritropoyesis<sup>104,105</sup>, bien hacia la corrección de la ferropenia, sin que se haya demostrado un beneficio clínico claro en pacientes con IC FEP.

El porcentaje de pacientes con ferropenia a los que se les prescribió ferroterapia al alta fue del 87,1%, similar al publicado en otras series<sup>106</sup>, mientras que el porcentaje de pacientes a los que se les indicó tratamiento con eritropoyetina fue

minoritario. Ni uno ni otro se asociaron a una mayor supervivencia al año o a un menor número de reingresos hospitalarios por IC.

Independientemente de su etiología, la presencia de anemia en estos pacientes se asocia a peor pronóstico<sup>95,99,107,108</sup>. Tehrani et al<sup>109</sup> analizaron retrospectivamente las características de 294 pacientes hospitalizados por IC como diagnóstico principal y una FEVI en el ecocardiograma igual o superior a 50%, con una edad media de 78 años. Excluyeron pacientes con valvulopatía severa, hipertensión pulmonar primaria, enfermedad renal crónica en programa de diálisis y aquellos con una neoplasia maligna con una esperanza de vida inferior a 6 meses. Encontraron que el 55% de los pacientes presentaban anemia y que, en este grupo de pacientes, la supervivencia a los 5 años fue menor, sin encontrar diferencias en la rehospitalización por cualquier causa entre ambos grupos. En el estudio de Grigorian Shamagian et al<sup>99</sup> también se describe mayor mortalidad en el grupo de pacientes con anemia, con un seguimiento medio de 1,5 años (RR 2,64; 1,30 – 5,35 IC 95%, p = 0,007). En nuestra población, la anemia se asoció, de igual forma, a un incremento de riesgo de mortalidad por cualquier causa al año (RR 2,43; 1,26 – 4,67 IC 95%, p =0,004). Sin embargo, al restringir el análisis a aquellos pacientes con enfermedad renal crónica, no se encontró relación entre anemia y mortalidad, probablemente por el reducido tamaño muestral. Otros autores han encontrado, no obstante, una correlación significativa entre insuficiencia renal y anemia, como en nuestro caso, sin que se objetivara mayor mortalidad asociada a la nefropatía, por lo que concluían que es la anemia y no el grado de deterioro renal el que marca el pronóstico en estos pacientes<sup>99</sup>.

## **8. Características del ingreso hospitalario**

### **8.1. Situación clínica inicial**

El motivo más frecuente que llevó a los pacientes a acudir a Urgencias fue la disnea de esfuerzo, seguido de la aparición de edemas. La disnea de esfuerzo, secundaria a la congestión pulmonar que se produce en la IC, es el síntoma más precoz y tiene relación directa con la presión auricular izquierda<sup>36</sup>.

La presentación clínica inicial en edema agudo de pulmón fue poco frecuente (10,4%), un porcentaje similar al descrito en otros estudios<sup>37</sup>. En un estudio realizado

por Barthez et al<sup>110</sup> en 83 pacientes ingresados por edema agudo de pulmón con FEP se describía que sólo en el 18% de los casos se justificaba por disfunción diastólica aislada, mientras que en el resto de los casos se explicaba por isquemia aguda (25%), valvulopatía severa (24%), fibrilación auricular (22%), bradicardia severa (5%) o miocardiopatía hipertrófica obstructiva (2%). En nuestro estudio no se ha podido demostrar la relación con los factores precipitantes de la IC o con la mortalidad y/o reingreso por IC, probablemente por el limitado tamaño muestral.

En un porcentaje no desdeñable de los casos se omitió la descripción de determinados síntomas y signos clásicos de IC, como el reflujo hepatoyugular (92%), la clínica de disnea paroxística nocturna (31,8%) o la ingurgitación yugular (29,2%) en la historia clínica de Urgencias.

Dos de las variables clínicas relacionadas con la situación hemodinámica inicial han demostrado tener importancia pronóstica en esta Tesis:

En primer lugar, la existencia de taquicardia en reposo, presente en el 32,5% de los casos, de los cuales estaban en taquicardia sinusal sólo el 16%. En el 84% restante, se documentó fibrilación o flúter auricular con respuesta ventricular rápida. La taquicardia sinusal es un marcador clásico de mal pronóstico en la IC<sup>17,111</sup>. Refleja la hiperactividad simpática propia de este síndrome. Por su parte, la presencia de FA en el ECG inicial se ha asociado a mayor número de eventos cardiovasculares posteriores en pacientes con IC<sup>112</sup>.

En nuestro estudio, la taquicardia al ingreso se relacionó con una mayor frecuencia de rehospitalización por IC y de mortalidad por cualquier causa entre los pacientes sin historia de ingresos previos por IC.

Takada et al<sup>113</sup> estudiaron el impacto pronóstico de la frecuencia cardiaca basal en 2.688 pacientes con IC avanzada y en ritmo sinusal. Compararon su influencia en pacientes con IC FEP (FEP  $\geq$ 50%) frente a aquellos con IC y disfunción sistólica. En ambos grupos se observó un incremento de la mortalidad por cualquier causa en relación con la presencia de taquicardia, pero sólo resultó significativa la relación entre taquicardia sinusal y mortalidad por causa cardiovascular en el grupo de pacientes con IC FEP. Maeder et al<sup>114</sup>, por otro lado, encontraron que el porcentaje de

rehospitalización por IC entre pacientes con IC FEP (FEP  $\geq$ 45%) incrementaba de forma significativa conforme lo hacía la frecuencia cardiaca basal. Sin embargo, no encontró diferencias en relación con la mortalidad en este grupo de pacientes.

En segundo lugar, se observó que la existencia de insuficiencia respiratoria basal se asoció con un incremento de mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento (RR 2,12; 1,00 – 4,49 IC 95%,  $p = 0,035$ ). Este hallazgo se registró hasta en el 66,9% de los casos y estaba relacionado fundamentalmente con la historia previa de EPOC, el tratamiento previo con OCD y la presentación clínica en edema agudo de pulmón.

La presencia de hipotensión arterial en el primer registro de constantes se ha identificado como un marcador de mal pronóstico en pacientes con IC FEP<sup>89,114</sup>, resultados que no se reproducen en nuestra serie.

La mediana (RIQ) de la duración del ingreso fue de 7,1 (4) días, claramente superior a los 4,9 días descritos en otros estudios con mayor número de pacientes<sup>115</sup>.

## **8.2. Etiología**

La miocardiopatía que se encontró con más frecuencia en el estudio ecocardiográfico realizado durante el ingreso fue la cardiopatía hipertensiva. La hipertrofia ventricular y la rigidez ventricular propias de esta enfermedad contribuyen a incrementar la presión telediastólica del VI abocando en IC<sup>36</sup>.

Fue excepcional documentar IC FEP en el contexto de un síndrome coronario agudo (si bien hay que asumir el sesgo de selección derivado de no incluir a los pacientes ingresados inicialmente en la Unidad de Cuidados Críticos). La isquemia miocárdica se ha asociado al desarrollo de IC FEP, incluso sin que se documentara enfermedad coronaria en las arterias epicárdicas principales<sup>116</sup>.

## **8.3. Factor precipitante**

En un estudio de 48 pacientes con IC FEP (FEP  $\geq$ 45%), con una edad media de 78 años, se describían como factores precipitantes del cuadro de IC la insuficiencia renal (33%), isquemia miocárdica silente (definida como valor de la determinación de la troponina I plasmática superior a 0,5 ng/ml) en el 31% de los casos, FA (29%),

hipertensión arterial no controlada (27%), sepsis (25%), hipoalbuminemia severa (23%) y la anemia, con un valor de hemoglobina inferior a 10g/dl (17%). En 4 pacientes no se identificó el factor agravante de la IC. Fue frecuente asimismo la coexistencia de 2 o más factores<sup>117</sup>.

En nuestra serie, se encontró una causa aparente de agravamiento de los síntomas en el 76,6% de los pacientes. El factor precipitante de la IC más frecuente fue infeccioso, de origen respiratorio en el 76% de los casos. Abusaid et al<sup>93</sup> han descrito que la reagudización de la broncopatía por una infección respiratoria es una causa frecuente de ingreso en los pacientes con IC FEP, con una duración del ingreso superior que la de aquellos sin neumopatía. En nuestro trabajo, no se observó que la infección fuera el factor precipitante de la descompensación de la IC más frecuente en el grupo de pacientes con EPOC, ni que éstos ingresaran con más frecuencia por IC o por otro motivo no cardiovascular.

La segunda causa más frecuente de descompensación de la IC fue la FA con respuesta ventricular rápida, hasta en el 19,5% de los casos, aspecto sobre el que se profundizará en el apartado 8.5.1.1.

#### **8.4. Tratamiento farmacológico al ingreso**

Los diuréticos de asa constituían el grupo farmacológico más frecuente en el tratamiento previo al ingreso de estos pacientes (60,4%), seguidos de los IECA (47,4%). El porcentaje de pacientes en tratamiento con algún betabloqueante (27,3%) era relativamente bajo en comparación con otras series<sup>5,118</sup>. El orden de frecuencias se mantenía al analizar a aquellos pacientes con ingresos previos por IC. La variabilidad en el tratamiento de la IC en estos pacientes viene a reflejar la ausencia de evidencia en los ensayos clínicos realizados hasta ahora, como se revisará en el apartado 8.7.

En los pacientes en FA, la estrategia terapéutica previa al ingreso en lo referente al control de ritmo frente al control de frecuencia se inclinaba a favor de la segunda opción, a tenor de los resultados encontrados. Se demostró una relación significativa entre el tratamiento con fármacos cronotropos negativos (betabloqueante, verapamil, diltiazem o digoxina) y la historia previa de FA, mientras que el porcentaje de pacientes en tratamiento con amiodarona o flecainida (los dos

únicos antiarrítmicos que se encontraron) no alcanzaba el 10% del total. El porcentaje de pacientes con historia de FA en tratamiento anticoagulante era del 74,3%, relativamente amplio si se consideran las características de los pacientes incluidos en este estudio, entre los que no es infrecuente que se deje de prescribir la anticoagulación indefinida por la edad o por la comorbilidad<sup>119</sup>.

## **8.5. Exploraciones complementarias realizadas**

### **8.5.1. Electrocardiograma**

El valor predictivo negativo de un electrocardiograma normal para excluir la presencia de IC aguda es superior al 95%<sup>1</sup>. En nuestro estudio, el 9,2% de los pacientes tenía un ECG normal. Dado que todos los pacientes del estudio estaban en IC según los criterios diagnósticos vigentes, sin un grupo control, no resulta posible estimar el valor predictivo negativo del ECG en estos pacientes, pero este hallazgo permite desarrollar una serie de consideraciones.

Por un lado, y pese a que el limitado porcentaje de pacientes con ECG normal no permita establecer grandes comparaciones entre ambos grupos, si nos atenemos a la “vía de los péptidos natriuréticos” que propone la SEC como algoritmo diagnóstico de la IC<sup>1</sup>, en los pacientes con un ECG normal y niveles de NT proBNP inferiores a 300 pg/ml el diagnóstico de IC sería improbable. En nuestra serie, de estos 15 pacientes con ECG normal, 6 pacientes (3,9% del total) no cumplían el criterio diagnóstico relativo al NTproBNP.

Aunque el porcentaje sea pequeño, el hecho de que se haya podido “sobrediagnosticar” de IC a determinados pacientes viene a corroborar la dificultad que entraña el diagnóstico de IC FEP, incluso en pacientes en teoría más graves (hospitalizados), con una clínica de descompensación aguda (semiología teóricamente más accesible para el clínico) y con recursos diagnósticos no disponibles en el ámbito ambulatorio.

Por otro lado, en nuestra serie, el valor predictivo positivo de un electrocardiograma patológico para confirmar el diagnóstico de IC FEP según los criterios de Paulus et al<sup>14</sup> resultó del 96,4% ( $p < 0,0001$ ), mientras que no se encontró una relación estadísticamente significativa con los criterios diagnósticos propuestos

por la SEC<sup>1</sup>. Dados los resultados de este estudio, sugerimos incluir en futuros algoritmos diagnósticos este ítem por su utilidad para la selección de estos pacientes.

#### **8.5.1.1. Ritmo**

El porcentaje de pacientes en fibrilación auricular en el ECG al ingreso resultó superior al de aquellos que estaba en ritmo sinusal (58,4%). En 3 de los 90 pacientes en los que se describe fibrilación auricular en el ECG realizado en Urgencias se optó por restablecer el ritmo sinusal (en dos de ellos mediante cardioversión eléctrica y en uno mediante cardioversión farmacológica). Otros tres pacientes en flúter auricular con respuesta ventricular rápida también fueron cardiovertidos eléctricamente. No existen estudios aleatorizados que exploren la opción de control de frecuencia frente a la cardioversión en pacientes con IC FEP, pero sí se ha publicado algún estudio observacional en este sentido que sugiere que no existen diferencias significativas entre ambas estrategias en relación con la mortalidad al año, 3 y 5 años<sup>120</sup>.

El 72% de los pacientes que ingresaron con una frecuencia cardiaca en reposo superior a 100 lpm, estaba en fibrilación auricular ( $p = 0,005$ ). Por otra parte, éste fue el único criterio de Framingham con el que se asoció de forma significativa la FA. Entre los parámetros ecocardiográficos considerados en el diagnóstico de IC FEP, la existencia de FA se asoció a valores de la onda e' septal en el Doppler tisular inferior a 8 cm/s ( $p = 0,003$ ) y del volumen auricular izquierdo superior a 40ml/m<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ). Los pacientes en FA presentaban valores superiores de NT proBNP ( $p = 0,041$ ).

La existencia de FA condicionó el tratamiento al alta, de forma que, en este grupo de pacientes, se prescribió con mayor frecuencia digoxina ( $p < 0,0001$ ) y diltiazem (0,039). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento al alta con betabloqueantes y la existencia de FA. El 87,9% de los pacientes con historia de FA se fueron de alta con algún fármaco anticoagulante (enoxaparina o acenocumarol,  $p < 0,0001$ ).

La FA se asocia a un pronóstico desfavorable en pacientes con IC, independientemente de la función ventricular<sup>121,122</sup>. En nuestra serie no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad o ingresos por IC en relación con el diagnóstico de FA, si bien entre los pacientes con FA la existencia de IM (leve o moderada) en

pacientes sin valvulopatía orgánica mitral se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad al año, en el límite de la significación estadística (RR 1,15; 1,17 – 1,86 IC 95%, p = 0,052).

#### **8.5.1.2. Trastorno de conducción**

La duración media (DE) del QRS fue de 98 (23) ms. La presencia de bloqueo de rama no suele ser muy frecuente en estos pacientes<sup>123,124</sup>. En nuestra serie se encontró en el 18,3% de los casos. Tampoco fue frecuente encontrar bloqueo auriculoventricular (10,4%), pese a la edad de los pacientes.

En los pacientes mayores de 80 años, el análisis univariado mostró que el hecho de que la duración del complejo QRS en el ECG fuera superior a 120 ms se asociaba a mayor riesgo de mortalidad (RR 2,18; 1,22 – 3,91 IC 95%, p = 0,020), si bien no se mantenía la significación estadística en el análisis multivariable. Este hallazgo ya se había descrito en pacientes con IC FEP. Hummel et al<sup>125</sup> analizaron 872 pacientes con IC FEP, con un seguimiento medio de 660 días. La duración del QRS superior a 120 ms se asoció a un incremento de la mortalidad por cualquier causa. Entre los posibles motivos que puedan explicar este hallazgo, se ha propuesto la existencia de enfermedad coronaria<sup>126</sup>, frecuentemente infradiagnosticada en estos pacientes, la historia de HTA<sup>127</sup> o los cambios degenerativos propios de la edad avanzada<sup>126</sup>. En nuestro estudio no se ha encontrado relación directa entre el ensanchamiento del QRS y la edad, ni con la historia de HTA, enfermedad coronaria o calcificación valvular aórtica o mitral.

#### **8.5.2. Análisis de sangre**

##### **8.5.2.1. Péptido natriurético cerebral**

###### **8.5.2.1.1. Valor diagnóstico del NT proBNP**

El péptido natriurético cerebral (BNP) es una hormona segregada de forma predominante por el miocardio ventricular<sup>128,129</sup>, a pesar de mantener el apelativo “cerebral” por aislarse por primera vez en 1988 en cerebros porcinos<sup>130</sup>. Se trata de un péptido de 32 aminoácidos, 17 de éstos comunes a la familia de péptidos natriuréticos. Su precursor (proBNP) es una prohormona que es escindida por una proteasa, de

nombre corina, con una relación 1:1, en la molécula activa (BNP) y en su fragmento aminoterminal inerte (NT proBNP).

El mecanismo principal mediante el que se inicia la liberación del NT proBNP a plasma es el estrés parietal del miocardio ventricular<sup>131,132</sup>. En pacientes en situación de insuficiencia cardiaca, su liberación favorece la natriuresis, actuando como vasodilatador. Inhibe la actividad adrenérgica y el sistema renina-angiotensina<sup>133,134</sup>.

Las diferencias entre ambos no son despreciables. La vida media plasmática del BNP es de aproximadamente 22 minutos<sup>135</sup>, mientras que la del NT proBNP es significativamente más larga, 120 minutos, debido a que su catabolismo es esencialmente distinto<sup>136</sup>. Mientras que la molécula activa – el BNP – es degradado por endopeptidasas plasmáticas<sup>137</sup> y mediante su unión al receptor C del péptido natriurético<sup>138</sup>, el NT proBNP, al carecer de actividad biológica, no es eliminado de forma activa<sup>136</sup>. Su eliminación es predominantemente renal, aunque en su metabolismo intervienen múltiples órganos, como el hígado o el tejido musculoesquelético<sup>139,140</sup>. Tras su extracción, los valores de BNP descienden significativamente a lo largo de las primeras 24 horas. Si se almacena en tubo de cristal es degradado por el sistema de la calicreína<sup>141</sup>. El NT proBNP, sin embargo, es más estable, puede almacenarse en tubos de cristal y muestra escasas variaciones en su concentración plasmática en las primeras 72 horas<sup>142</sup>.

La determinación de BNP y NT proBNP es válida para orientar el diagnóstico diferencial entre distintas causas de disnea<sup>143-147</sup>. Tanto es así que desde 2005 el péptido natriurético cerebral se incluye en las guías europeas de práctica clínica como herramienta útil en el diagnóstico de pacientes con IC<sup>148</sup>. A pesar de las diferentes características biológicas existentes entre BNP y NT proBNP ambos se han mostrado igualmente eficaces en el diagnóstico de IC<sup>62,149-152</sup>. Pese a esto, la mayor estabilidad del NT proBNP *in vitro* probablemente justifique que sea el parámetro generalmente disponible en la mayoría de laboratorios y al que se va a hacer referencia en adelante por ser el marcador utilizado en este estudio.

Una concentración plasmática normal de NT proBNP en un paciente en el que no se ha iniciado tratamiento tiene un alto poder predictivo de exclusión de la

enfermedad<sup>1</sup>. Su valor predictivo negativo es incluso mayor que la información clínica disponible en la primera atención al paciente en el departamento de Urgencias<sup>62</sup>. No obstante, Maisel et al<sup>153</sup> describieron que el BNP presentaba una tasa significativa de falsos negativos en pacientes con diagnóstico de IC FEP (estableciendo el umbral de la FEVI como superior al 45%). El NT proBNP ofrece mayor rentabilidad diagnóstica que el BNP en estos pacientes, al generar menos falsos negativos y mostrar una mejor correlación con la gravedad de los síntomas<sup>154</sup>. Son varios los factores modificadores de la concentración plasmática del NT proBNP que hay que tener en consideración a la hora de interpretar el resultado de laboratorio, integrándolo con la situación clínica global del paciente, con especial referencia su función renal. Pese a que inicialmente se consideró que los niveles de NT proBNP en plasma dependían del filtrado glomerular renal, por ser ésta su vía principal de eliminación, estudios posteriores demostraron que la extracción renal de ambos péptidos era similar en diferentes poblaciones<sup>139,155-157</sup>. Si bien es cierto que los niveles plasmáticos de NT proBNP son mayores en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que en la población sana, no por ello pierde su valor diagnóstico en estos pacientes<sup>158,159</sup>. El NT proBNP puede estar elevado en otras situaciones, como enfermedad pulmonar, coexistencia de neoplasia maligna, infección por VIH, enfermedad coronaria o fibrilación auricular. Existe asimismo una relación entre edad avanzada, sexo femenino y mayores niveles de NT proBNP<sup>136</sup>.

Al analizar la correlación entre las concentraciones plasmáticas de NT proBNP y otras variables cuantitativas en nuestra muestra, se observó que existía una relación débil pero significativa con la velocidad máxima de la onda E mitral en el Doppler pulsado, con la relación E/e' septal en el Doppler tisular (ambas relacionadas indirectamente con la presión telediastólica izquierda), con el desplazamiento del anillo tricuspídeo lateral en sístole, con el diámetro de la vena cava inferior, con la presión sistólica de la arteria pulmonar calculada a partir del gradiente entre AD y VD en el ecocardiograma, con los niveles de CA 125 y con la función renal (FG y creatinina sérica).

En pacientes con IC FEP generalmente se encuentran títulos más bajos en las determinaciones de NT proBNP que en aquellos con FEVI deprimida<sup>154,160,161</sup> (todos ellos

estudios que describen como “preservada” una FEVI igual o superior al 50%). Fisiopatológicamente es probable que este hecho se explique porque en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo el miocardio se ve sometido a mayor estrés parietal<sup>162,163</sup>. Los valores de referencia difieren en función de la presentación de la enfermedad. En la insuficiencia cardíaca descompensada de forma aguda, el punto de corte que proponen las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología para el valor diagnóstico del NT proBNP es de 300 pg/ml<sup>1</sup>.

En nuestro estudio destaca llamativamente que la mediana (RIQ) de la determinación plasmática de NT proBNP resultó ser de 1965 (4016) ng/l, muy superior al umbral de los 220–300 ng/ml que proponen las Guías. No se excluyeron sistemáticamente aquellos pacientes con una concentración de NT proBNP inferior a 300 pg/ml (o a 220 pg/ml, según los criterios de Paulus et al<sup>14</sup>), si alcanzaban el diagnóstico de IC según criterios ecocardiográficos, a tenor de los algoritmos empleados. El 18,2% de los pacientes (28 pacientes) presentó concentraciones plasmáticas de NT proBNP inferiores a 220 pg/ml.

#### 8.5.2.1.2. Valor pronóstico del NT proBNP

El impacto pronóstico de la determinación de NT proBNP en pacientes con IC ha sido sometido a diversos análisis. Tanto en pacientes con IC y disfunción sistólica VI como en aquellos con FEP se ha demostrado que valores elevados de NT proBNP se asocian a un incremento significativo de la mortalidad<sup>164,165</sup>.

En este sentido, cabe destacar el estudio llevado a cabo por Carlsen et al<sup>165</sup>, sobre una muestra de 433 pacientes, el 61% con diagnóstico de IC FEP (FEVI  $\geq$ 50%), en ausencia de una valvulopatía severa. Estos investigadores estudiaron el papel diagnóstico y pronóstico del NT proBNP. Para ello, calcularon el percentil 95 ajustado a la edad, de forma que al emplear este punto de corte como criterio diagnóstico observaron que el porcentaje de pacientes con IC FEP se reducía al 29%. Desde el punto de vista pronóstico, demostraron que, si se excluía el NT proBNP del análisis, la mortalidad de los pacientes con FEVI <50% resultaba superior que en aquellos con FEP (HR 1,24; 1,01 – 1,52 IC 95%, p = 0,04), mientras que cuando se ajustó por la variable NT proBNP ajustada a la edad, no existían diferencias en la mortalidad de ambos grupos (HR 0,90; 0,71 – 1,29 IC 95%, p = 0,8). Concluyen así que valores elevados de NT

proBNP confieren un riesgo significativo de mortalidad en estos pacientes, especialmente en los pacientes con IC FEP.

Una segunda referencia clásica en los artículos publicados a este respecto es el estudio realizado en la población de pacientes del ensayo PEP-CHF<sup>166</sup> (*Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure Trial*), en el que se comparaba el tratamiento con perindopril frente a placebo en pacientes con IC y una FEVI superior al 40%. Pese a que la definición de IC FEP no coincide con la propuesta en este trabajo, se documentó nuevamente que niveles superiores de NT proBNP en estos pacientes se asociaban a un incremento en el riesgo de mortalidad.

En un subanálisis del estudio I-PRESERVE<sup>167</sup> (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trial*), valores de NT proBNP superiores a 339 pg/ml se asociaron de forma independiente en el análisis multivariado a ambos objetivos primarios (mortalidad por cualquier causa y rehospitalización por enfermedad de origen cardiovascular).

En nuestro trabajo, se encontró que, efectivamente, valores elevados de NT proBNP por encima de la mediana se asociaban a un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento, tanto en el análisis univariable, como tras ajustar por las variables clínicas más relevantes. Del mismo modo, valores elevados de NT proBNP se asociaban a un mayor número de reingresos por IC durante el seguimiento en los pacientes sin historia previa de ingresos por IC.

### **8.5.2.2. Antígeno carbohidrato 125**

#### **8.5.2.2.1. Valor diagnóstico del CA 125**

El antígeno carbohidrato 125 (CA 125) es una glicoproteína de alto peso molecular sintetizada por células serosas epiteliales. Pertenece a la familia de las mucinas (MUC 16). Fue descrita por primera vez por Bast en 1981. Entre sus funciones se encuentra la de hidratar y proteger la superficie epitelial. Se encuentra en diferentes tejidos derivados del epitelio celómico, como el pericardio, la pleura o el peritoneo, o tejidos derivados de los conductos de Müller. Consta de dos partes bien diferenciadas, un dominio proteico intracitoplasmático y un dominio extracelular formado por cadenas de oligosacáridos<sup>168</sup>.

El mecanismo fisiopatológico por el que el CA 125 se encuentra elevado en pacientes con IC se desconoce. Se ha relacionado con procesos inflamatorios, de forma que determinadas citocinas (algunas de las cuales – como las interleucinas 6 y 10 y el factor de necrosis tumoral alfa – se encuentran elevadas en pacientes con insuficiencia cardiaca) podrían estimular las células mesoteliales e inducir la secreción de CA 125<sup>169-173</sup>. De este modo también se explicaría la relación entre valores elevados del CA 125 y la presencia de derrames serosos. La congestión sistémica presente en estos pacientes podría actuar también como estímulo mecánico para la producción de este marcador<sup>173</sup>.

Su especificidad es baja y, aunque generalmente se emplea como marcador diagnóstico en tumores epiteliales de ovario, puede aparecer elevado en neoplasias pulmonares o gastrointestinales y otros procesos no cancerígenos, como la endometriosis, la tuberculosis abdominal miliar o la enfermedad inflamatoria pélvica<sup>168</sup>. No se han demostrado relación entre los valores plasmáticos de CA 125 y la existencia de fibrilación auricular, aunque en estos pacientes sí se ha descrito que existe relación entre el CA 125 y una peor clase funcional<sup>174</sup>.

Existe un creciente interés en la aplicación del CA 125 en el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que cumple varios de los requisitos exigibles para que un biomarcador sea útil en la práctica clínica<sup>175</sup>. Está disponible como una prueba complementaria adicional en gran parte de los laboratorios con un coste aceptable. Además, su vida media plasmática es superior a una semana<sup>176</sup>, lo que permite la monitorización evolutiva en función de la situación clínica del paciente, en concreto también en los pacientes en IC<sup>177,178</sup>.

Sin embargo, debido a su baja especificidad, el CA 125 en la IC se muestra más consistente como marcador para la monitorización del seguimiento o como factor pronóstico que como un criterio sólido para el diagnóstico de estos pacientes, de forma similar a lo que ocurre, por ejemplo, con el cáncer de ovario<sup>179</sup>. En nuestra serie, el valor predictivo positivo de la elevación del CA 125 no alcanzó la significación estadística con ninguna de las clasificaciones diagnósticas empleadas.

La primera asociación descrita entre insuficiencia cardiaca y el CA 125 corresponde a Nagele et al<sup>180</sup>, que estudiaron las diferencias en la elevación de determinados marcadores tumorales en pacientes con insuficiencia cardiaca, antes y después de ser sometidos a un trasplante cardiaco. Desde entonces se ha constatado esta relación en diversos escenarios. Así, existen numerosos estudios que han mostrado la elevación del CA 125 en plasma entre pacientes en insuficiencia cardiaca con FEVI deprimida (inferior al 50%), tanto en el momento agudo de la descompensación como en los pacientes con IC crónica.

En pacientes ingresados por IC descompensada, con una FEVI media (DE) del 27% (11), Kouris et al<sup>181</sup> objetivaron que aquellos pacientes con peor clase funcional basal y los que presentaban edemas o signos de congestión pulmonar tenían valores más elevados de CA 125. Núñez et al<sup>182</sup> publicaron los resultados de un estudio realizado en un hospital universitario valenciano con 529 pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada (definida como la instauración brusca de signos y síntomas compatibles, en presencia de una alteración estructural cardiaca, diagnosticada por cardiólogos). Se dividió la muestra en cuatro cuartiles en función de los niveles de CA 125. Se observó una tendencia estadísticamente significativa entre los pacientes de los cuartiles 3 y 4 (valores superiores de CA 125) y la presencia de clase funcional basal NYHA III y IV, fibrilación auricular y disfunción sistólica (entendida como FEVI igual o inferior a 45%). En un estudio posterior realizado en un hospital de *Cook Country* entre 172 pacientes afroamericanos ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada (con un diagnóstico basado en la presencia de los criterios de Framingham al ingreso), independientemente de la FEVI, Mansour et al<sup>183</sup> observaron que existía una relación entre niveles plasmáticos elevados de CA 125 y el BNP. Los pacientes en los que se describía elevación de la presión venosa yugular también presentaban mayores valores de CA 125.

Una vez descrita la asociación entre CA 125 y congestión sistémica, semiológicamente reconocible por la existencia de derrame pleural, pericárdico, ascítico, elevación de la presión venosa central o edemas periféricos<sup>184</sup>, se ha tratado de relacionar este marcador con otros hallazgos que se encuentran con relativa frecuencia en los pacientes en IC, como la hipertensión pulmonar (HTP). Yilmaz et al<sup>185</sup>

estudiaron de forma retrospectiva a 150 pacientes a los que se les hubiera realizado un ecocardiograma y una determinación plasmática de CA 125 en los tres años previos. Observaron que aquellos pacientes con dilatación del ventrículo derecho presentaban valores de CA 125 significativamente superiores a aquellos con dimensiones normales de ventrículo derecho ( $p < 0,001$ ). En el grupo de pacientes con FEVI inferior al 45%, los pacientes con dilatación del ventrículo derecho presentaban valores mayores de CA 125 que aquellos con FEVI superior al 45% ( $p < 0,001$ ). La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) media en el grupo de pacientes fue superior en el grupo de CA 125  $> 35$  UI/ml ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, los resultados de este estudio han de contemplarse teniendo en cuenta algunas limitaciones como el hecho de que se incluyeran pacientes sin diagnóstico de insuficiencia cardíaca o que no se recogieran otras variables que pudieran interferir en los resultados (como la presencia de neumopatía entre los antecedentes) o la situación clínica de los pacientes.

La relación entre niveles elevados de CA 125 y la PSAP o la función sistólica del ventrículo derecho estimada mediante la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE) se ha demostrado en pacientes con diagnóstico de *cor pulmonale* por enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>186</sup>.

En cuanto a la relación del CA 125 con la situación hemodinámica del paciente, estudios como el de Nagele et al, han constatado una relación directa entre niveles elevados en plasma de CA 125 y la presión en aurícula derecha ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,0001$ ) o la presión de enclavamiento pulmonar ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ) en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo<sup>181</sup>, hallazgos similares a los descritos por D'Aloia también en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa y en situación de IC crónica<sup>177</sup>.

En pacientes con IC FEP apenas se han publicado estudios que exploren la utilidad del CA 125. Hung et al<sup>187</sup> recogieron variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas de un grupo de 158 mujeres que clasificaron en tres grupos. En primer lugar, aquéllas con diagnóstico de IC FEP (entendida como síntomas y signos de IC según los criterios de Framingham y FEVI igual o superior a 50%); un segundo grupo formado por pacientes sin clínica de insuficiencia cardíaca, pero con al menos un factor de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria,

accidente cerebrovascular agudo previo o índice de masa corporal superior a 25 kg/m<sup>2</sup>) y, en tercer lugar, un grupo control de personas sanas. En el grupo de pacientes con diagnóstico de IC FEP (35 pacientes), la determinación media plasmática de CA 125 resultó superior a la de los otros dos grupos ( $p < 0,001$ ). De igual forma, la mediana del NT proBNP (RIQ) en plasma en este grupo de pacientes fue de 104 (151) pg/ml, significativamente superior a la de los otros dos grupos ( $p = 0,03$ ). Entre los parámetros ecocardiográficos analizados se observó que existía correlación entre niveles elevados de CA 125 y mayor volumen de aurícula izquierda ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,002$ ). El área bajo la curva para el CA 125 y el NT proBNP en el diagnóstico de IC fue del 69% (57 – 80) y del 68% (57 – 69), respectivamente. Al asociar ambos el área bajo la curva resultó ser del 75% (65 – 84).

En nuestra serie, la mediana (RIQ) de CA 125 en plasma fue 28,9(65,2) UI/l, sin encontrarse diferencias entre ambos sexos. No se encontraron diferencias entre valores de CA 125 e historia de FA, antecedentes de neoplasias malignas o enfermedades autoinmunes. Los valores de CA 125 resultaron significativamente superiores entre los pacientes octogenarios. Como principal limitación cabe señalar que no se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de tumores ováricos, endometriosis o enfermedad inflamatoria pélvica (de hecho, la determinación del CA 125 al ingreso facilitó el diagnóstico de cáncer de ovario en una paciente). Al analizar la correlación entre CA 125 y otras variables cuantitativas relacionadas con el diagnóstico se observó que existía una asociación débil pero positiva entre CA 125 y NT proBNP ( $r=0,28$ ,  $p = 0,002$ ). No se encontraron diferencias significativas entre el resto de los criterios diagnósticos de los algoritmos empleados y los niveles de CA 125.

En cuanto a su relación con los signos de congestión propios de la IC se observó que los pacientes con derrame pleural presentaban niveles más elevados de CA 125 que aquellos sin derrame pleural en la radiografía de tórax ( $p = 0,001$ ).

#### 8.5.2.2.2. Valor pronóstico del CA 125

Diferentes autores coinciden en señalar al CA 125 como un factor de mal pronóstico, asociándose a mayor mortalidad y mayor rehospitalización por IC. En el estudio de Kouris et al<sup>181</sup> (pacientes con disfunción sistólica severa del VI e IC descompensada) se documentó una relación estadísticamente significativa entre los

pacientes con CA 125 elevado y la necesidad de reingreso por insuficiencia cardiaca. En el estudio de Núñez et al<sup>182</sup> (pacientes con IC descompensada, independientemente de la FEVI) existía una relación estadísticamente significativa entre valores más elevados de CA 125 y mortalidad por cualquier causa a los 6 meses. El punto de corte estimado como predictor de mortalidad en la curva ROC fue de 70 UI/ml, con una sensibilidad del 63% y una especificidad del 61%. En el estudio de Mansour et al<sup>183</sup> (pacientes en IC descompensada, independientemente de la FEVI) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre valores elevados de CA 125 y mayor número de reingresos por insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la mortalidad a los 40 meses por cualquier causa resultó significativamente superior en los pacientes incluidos en los cuartiles superiores ( $p < 0,001$ ). El mejor punto de corte para predecir la mortalidad en la curva ROC del CA 125 se estimó en 35 UI/ml, con una sensibilidad del 55% y una especificidad del 71%.

En pacientes con IC FEP, Hung et al<sup>187</sup> encontraron que tanto el CA 125 como el NT proBNP eran factores predictores de reingreso por insuficiencia cardiaca, con un seguimiento medio de 828,1 días. El punto de corte para el CA 125 fue de 17,29 UI/ml y el del NT proBNP de 68,5 ng/ml, con una sensibilidad del 63,2% y 57,9% y una especificidad de 83,6% y 81,8%, respectivamente.

En esta Tesis, el umbral para la estratificación de riesgo de mortalidad se estimó en un nivel plasmático del CA 125 superior a 31,4 U/ml, con un área bajo la curva de 0,61 (sensibilidad 70,4% y especificidad de 58,9%) y un RR de 2,58 (IC 95% 1,23 – 5,43,  $p = 0,008$ ). Al segmentar el análisis en función del sexo, se observó que el riesgo de mortalidad por cualquier causa al año asociado a la elevación de CA 125 en plasma alcanzaba la significación estadística en los hombres, pero no en las mujeres. No existen hasta la fecha estudios que exploren este aspecto específicamente entre varones.

Por otro lado en el análisis multivariable entre los pacientes octogenarios, tras ajustar por las variables con relevancia clínica o significación estadística en el análisis univariado, se encontró que la elevación del CA 125 superior a 31 UI/ml era un factor independiente de mortalidad.

No se encontró relación entre la determinación plasmática del CA 125 y la rehospitalización por IC en pacientes sin historia de ingresos previos por esta causa.

Si bien no se han excluido del análisis otras variables que pudieran contribuir a esta alteración analítica y a falta de confirmar nuestros hallazgos en otros estudios con mayor tamaño muestral, de nuestros resultados se desprende que incluir la determinación de CA 125 como rutina en el análisis realizado durante el ingreso puede contribuir a estratificar el riesgo de muerte, especialmente en los varones y en los pacientes octogenarios.

### **8.5.2.3. Albuminemia**

La albúmina es una proteína sintetizada en el hígado. Su semivida plasmática oscila entre los 14 y los 20 días. Habitualmente una disminución en la concentración sérica de albúmina refleja la gravedad de una enfermedad hepática crónica, sin embargo en aquellos pacientes en los que existe un aumento del volumen de distribución, como en la IC, puede encontrarse hipoalbuminemia por hemodilución<sup>188</sup>. La congestión hepática secundaria al fallo derecho también puede resultar en una disminución de la producción de albúmina<sup>189,190</sup>. Asimismo, la hipoalbuminemia se ha asociado a estados de malnutrición en pacientes con IC<sup>191</sup>.

En nuestra muestra ninguno de los pacientes presentaba hepatopatía avanzada. No se encontró relación entre los niveles de albúmina y el índice de masa corporal, contemplándolo hipotéticamente como indicador indirecto de malnutrición.

Valentova et al<sup>192</sup> estudiaron la relación entre caquexia cardiaca y disfunción hepática en 118 pacientes con disfunción ventricular (FEVI inferior al 40%). Encontraron que, en los pacientes caquéticos, los niveles de albúmina eran menores y que existía una relación entre hipoalbuminemia y disfunción sistólica del VD estimada mediante el método TAPSE. En nuestra serie se documentó una relación significativa entre hipoalbuminemia y disfunción sistólica del VD ( $p = 0,004$ ). Igualmente se observó que existía una relación débil pero significativa, entre los niveles de albúmina y otras enzimas hepáticas, como la fosfatasa alcalina ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,002$ ) y entre la albuminemia y los niveles plasmáticos de bilirrubina ( $r = -0,27$ ,  $p = 0,001$ ) o del CA 125 ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,0001$ ), que, como se ha desarrollado en el apartado anterior, se

considera un indicador de congestión sistémica. A falta de verificarlo en estudios posteriores con un mayor tamaño muestral, este hallazgo vendría a sostener la tesis de que en los pacientes hospitalizados por IC FEP la hipoalbuminemia podría estar relacionada con la hepatopatía secundaria a la IC derecha.

Clásicamente, se ha considerado la hipoalbuminemia como un factor de mal pronóstico en pacientes con IC y disfunción sistólica<sup>193</sup>. En la IC FEP, Liu et al<sup>195</sup> fueron los primeros en describir la relación entre hipoalbuminemia y mortalidad. Analizaron las características de 576 pacientes hospitalizados por IC FEP (FEVI  $\geq$ 50%), con un seguimiento posterior de 1 año. Encontraron que los pacientes con niveles séricos de albúmina por debajo de 3,4 g/l fallecieron más y con mayor frecuencia como consecuencia de una complicación cardiovascular ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariable la hipoalbuminemia, junto con la historia de enfermedad cerebrovascular y la edad, fueron los factores asociados con mayor fuerza a un pronóstico infausto.

En esta Tesis, la hipoalbuminemia se asoció a un incremento de la mortalidad por cualquier causa tanto intrahospitalaria (RR 6,18; 1,29 – 29,53 IC 95%,  $p = 0,009$ ) como a lo largo del año de seguimiento posterior (RR 2,57; 1,46 – 4,52 IC 95%,  $p = 0,001$ ). No se encontró relación entre hipoalbuminemia y reingreso por IC en los pacientes que ingresaron por primera vez por IC descompensada.

La relación entre IC derecha, disfunción sistólica del VD e hipoalbuminemia y su impacto en el pronóstico a corto y medio plazo no había sido descrita hasta la fecha en pacientes con IC FEP.

#### **8.5.2.4. Función renal**

El 22% de los pacientes presentaba enfermedad renal crónica. La creatinina media (DE) fue de 1,3 (0,84) g/dl, con un filtrado glomerular (FG) medio (DE) estimado de 49 (13) ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mientras que la urea media (DE) fue de 57 (28) mg/dl. Asumiendo que el valor diagnóstico del FG en situaciones de descompensación aguda es limitado<sup>29</sup>, pese al reducido porcentaje de pacientes con ERC conocida, parece razonable concluir que la función renal de los pacientes incluidos en el estudio dista de ser normal.

En nuestro estudio se estimó el filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*), desarrollado por Levey, que incluye los valores de creatinina sérica, edad, sexo y raza, según las recomendaciones vigentes de la Sociedad Española de Nefrología<sup>195</sup>. Sin embargo, si existe un fracaso renal agudo, su valor puede estar sobreestimado porque la secreción tubular de creatinina aumenta en estas situaciones del 10-15% basal en condiciones normales hasta el 50%. Existen otros parámetros, como la cistatina C sérica<sup>196</sup>, que parecen ser más útiles para determinar la función renal en situaciones de fracaso renal agudo, pero no estaba disponible en nuestro centro en el periodo de la realización del estudio.

La urea, aunque es filtrada en un 90% por el glomérulo, hasta en un 40-70% difunde del túbulo al intersticio de forma pasiva. Esta difusión se ve incrementada si el flujo tubular disminuye, como ocurre en situaciones de depleción de volumen, por lo que los niveles plasmáticos de urea aumentan. La hipovolemia secundaria al tratamiento diurético condiciona que éste sea un hallazgo frecuente en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca.

El deterioro agudo de la función renal durante un ingreso hospitalario por IC es relativamente frecuente<sup>197</sup>. La relación entre nefropatía e IC entra dentro de los supuestos del llamado síndrome cardiorrenal<sup>198,199</sup>. En los pacientes con IC FEP, se ha propuesto que los principales mecanismos fisiopatológicos implicados sean el aumento de la presión sobre el parénquima renal secundario a la congestión sistémica y la activación del sistema angiotensina-aldosterona<sup>200</sup>.

En nuestra muestra, con las limitaciones descritas, se registró un fracaso renal agudo como complicación durante el ingreso en el 31,2% de los pacientes. En la mayoría de los casos se asumió que era prerrenal, por exceso de diuréticos, aunque no se comprobó de forma fehaciente en todos los casos. Los factores asociados a esta complicación en el análisis multivariable fueron la existencia de anemia y la historia enfermedad renal crónica. No se contempló la dosis de fármacos diuréticos recibida por carecer de datos precisos.

Desde un punto de vista pronóstico, entre los parámetros relacionados con la función renal, se encontraron niveles más elevados de urea plasmática en el grupo de

pacientes que fallecieron ( $p = 0,004$ ), pero no se encontraron diferencias en este sentido ni para el FG ni para la creatinina sérica. Carrasco-Sánchez et al<sup>66</sup> en un estudio prospectivo en el que incluyeron 218 pacientes hospitalizados por IC FEP (definida como FEVI  $\geq 45\%$ ) obtuvo resultados similares: la existencia de niveles de urea plasmática superiores a la mediana, entre otros, se asoció a mayor mortalidad por cualquier causa al año (HR 3,93; 1,58 – 9,75 IC 95%,  $p = 0,003$ ) en los pacientes octogenarios. Los autores de este estudio proponen la urea como marcador de la función renal en pacientes ancianos, puesto que sería menos dependiente de la masa muscular que la creatinina (disminuida en los ancianos) y porque aportaría información adicional sobre la volemia del paciente.

En el análisis univariable, fue el desarrollo de fracaso renal agudo durante el ingreso y no la historia de ERC, el factor asociado a un incremento del riesgo de muerte por cualquier causa en estos pacientes, fundamentalmente entre aquellos que fallecieron durante el ingreso índice (RR 7,72; 1,66 – 35,83 IC 95%,  $p = 0,002$ ).

El valor pronóstico del deterioro agudo de la función renal en pacientes hospitalizados por IC FEP se ha descrito en otros estudios observacionales<sup>201,202</sup>. La existencia de otras comorbilidades asociadas a la nefropatía, como la anemia, o la limitación que la disfunción renal supone para optimizar el tratamiento médico se han propuesto como posibles causas para justificar este hecho. En nuestra muestra existía una asociación significativa entre esta complicación y la mortalidad de causa cardiovascular ( $p = 0,017$ ), lo que invita a pensar que el llamado síndrome cardiorrenal sea el responsable último de la muerte de estos pacientes.

### **8.5.3. Radiografía de tórax**

Se documentó cardiomegalia en la radiografía de tórax realizada en Urgencias en el 83,6% de los casos. Se ha descrito que en los pacientes con IC FEP es poco frecuente encontrar una silueta cardiaca con un índice cardiorrácico normal<sup>36</sup>, hecho que no se corrobora en este trabajo. Aunque no se ha explorado en profundidad este aspecto, puede que la dilatación auricular izquierda, generalmente importante en estos pacientes, contribuya a este hallazgo radiológico.

## 8.5.4. Ecocardiograma

### 8.5.4.1. Función diastólica

El papel del ecocardiograma en el diagnóstico de los pacientes con IC FEP ha cobrado especial relevancia en la última década. No sólo aporta información estructural, sino que se ha convertido en una herramienta indispensable en la evaluación funcional del paciente en IC<sup>203</sup>. De ahí que varios de los criterios empleados para el diagnóstico de la IC FEP sean ecocardiográficos, bien anatómicos (como la masa ventricular izquierda o el volumen auricular), bien fisiológicos (como la relación E/A, el tiempo de desaceleración de la onda E o parámetros obtenidos mediante Doppler tisular).

La sobrecarga crónica de presión telediastólica ventricular izquierda provoca la dilatación de la aurícula izquierda (AI), con lo que, aunque su especificidad sea baja, es factible encontrar dilatación auricular en pacientes con IC FEP<sup>204</sup>. El desarrollo de hipertrofia y fibrosis cardiaca, comunes entre la población anciana y en pacientes hipertensos, entre otros, condiciona una alteración en la relajación miocárdica o de la distensibilidad del VI que puede abocar en IC<sup>205</sup>.

Los dos algoritmos diagnósticos empleados en este trabajo difieren en este punto. Así, mientras que Paulus et al<sup>14</sup> proponen la combinación de parámetros analíticos (NT pro BNP), estructurales (hipertrofia ventricular o dilatación de la aurícula izquierda) y fisiológicos (función diastólica), la clasificación de la SEC<sup>1</sup> considera que la presencia de signos y síntomas de IC junto a la demostración de una de estas dos alteraciones morfológicas (hipertrofia ventricular o dilatación auricular) es suficiente para el diagnóstico de IC FEP (entre otros supuestos descritos en la Introducción, apartado 2). Además, el umbral que se considera diagnóstico en relación a estos dos parámetros es inferior en el algoritmo propuesto por la SEC<sup>1</sup> que en los criterios de Paulus et al<sup>14</sup>.

Por tanto, el riesgo de incurrir en un falso diagnóstico de IC FEP si se utilizan los criterios propuestos por la SEC no es desdeñable, por dos motivos fundamentales: por un lado, debido a la baja especificidad de los criterios clínicos de IC en estos pacientes y, por otro, porque la existencia de dilatación auricular y/o de hipertrofia ventricular

izquierda es común entre pacientes hipertensos o ancianos sin que ello conlleve que estén en IC<sup>60,206</sup>.

El análisis de la función diastólica en los pacientes con IC FEP se basa en la cuantificación indirecta de las velocidades y flujos de sangre durante el llenado ventricular. La estimación directa de presiones en el laboratorio de hemodinámica, pese a ser el patrón oro de referencia, prácticamente no se realiza.

El criterio ecocardiográfico de disfunción diastólica que se encontró con más frecuencia en nuestra serie fue el relativo a la velocidad de la onda e' septal (77,3% de los casos). La velocidad de la onda e' obtenida mediante Doppler tisular inferior a 8 cm/s tiene una especificidad alta para establecer que existe disfunción diastólica y es relativamente independiente de la función ventricular y de la precarga<sup>207</sup>.

La relación entre la onda E (obtenida mediante Doppler y pulsado) y la onda e' (obtenida mediante Doppler tisular) superior a 15 en el anillo septal ofrece una buena estimación de la presión telediastólica del VI<sup>208</sup>. En nuestra serie se encontró en el 55,2% de los pacientes. Se observaron diferencias entre los parámetros sugestivos de disfunción diastólica en función del ritmo, de forma que en los pacientes en FA se obtuvo un tiempo de relajación isovolumétrica menor (promediada en 5 latidos), una velocidad máxima de la onda E en el Doppler pulsado mayor (promediada en 5 latidos) y un tiempo de desaceleración de la onda E menor (promediado en 5 latidos) que en los pacientes en ritmo sinusal, todo ello sugestivo de mayor sobrecarga de la presión telediastólica.

En pacientes con IC FEP (FEVI  $\geq$ 50%), se ha descrito la asociación entre niveles elevados de NT proBNP y otros indicadores de elevación de la presión telediastólica del VI, como el volumen auricular o la relación E/e' en el Doppler tisular, independientemente del ritmo<sup>209,210</sup>. En nuestra serie, se demostró una asociación entre el valor del NT proBNP y la onda E obtenida mediante Doppler pulsado, la relación E/e' septal (pero no la lateral) y el tiempo de desaceleración de la onda E. No se encontró correlación entre la velocidad de la onda e' del Doppler tisular y el valor del NT proBNP.

Desde un punto de vista pronóstico, en diversos estudios se han identificado algunos de estos parámetros como predictores de reingreso por IC o incluso de mortalidad. Así, Okura et al<sup>211</sup> en una serie de 50 pacientes con IC FEP, observaron que la relación E/e' superior a 15 obtenida en el ecocardiograma realizado previo al alta, tras la optimización del tratamiento médico fue el único factor predictor de mortalidad y/o reingreso por IC en el análisis multivariable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al objetivo primario en la relación E/e' obtenida en el ecocardiograma realizado al ingreso antes de comenzar el tratamiento médico. Almeida et al<sup>212</sup> analizaron una muestra de 491 pacientes con diagnóstico de IC, de los cuales 177 pacientes cumplían los criterios diagnósticos de la SEC. La relación E/e' > 15 obtenida mediante Doppler tisular en el anillo septal se asoció a mayor mortalidad en los pacientes con FEVI inferior al 50%, pero no en los pacientes con IC FEP. Ni el volumen auricular ajustado a la superficie corporal ni la masa ventricular izquierda se asociaron a mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa ni de mortalidad por IC. En un estudio realizado entre pacientes en fibrilación auricular permanente, ingresados por IC FEP en ausencia de enfermedad valvular significativa, Arques et al<sup>213</sup> encontraron que, mientras que los niveles plasmáticos del BNP fueron significativamente superiores entre los pacientes que fallecieron, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la relación E/e' septal y mortalidad.

En nuestra serie ninguno de los criterios ecocardiográficos empleados para el diagnóstico se asoció a mortalidad o reingreso por IC.

#### **8.5.4.2. Hipertensión pulmonar**

Se define la hipertensión pulmonar (HTP) como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media igual o superior a 25 mmHg en reposo, obtenida de forma directa mediante un cateterismo cardiaco derecho<sup>214</sup>. Se clasifica en cinco grandes grupos, entre los cuales la HTP secundaria a cardiopatía izquierda se incluye en el segundo de ellos. La transmisión retrógrada de presiones anormalmente elevadas a la circulación pulmonar por cualquier alteración estructural y/o funcional de las cavidades izquierdas provoca un aumento, inicialmente reversible, de las

resistencias vasculares pulmonares. Si esta situación se perpetúa en el tiempo, pueden desarrollarse una serie de cambios anatomopatológicos irreversibles.

Una de las causas más frecuentes de hipertensión pulmonar (HTP) es la insuficiencia cardíaca, independientemente de la FEVI. Aunque el cateterismo derecho es la prueba diagnóstica de referencia para el cálculo de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), en la práctica clínica diaria el ecocardiograma transtorácico suele ser la herramienta más utilizada con este fin, puesto que es menos invasiva, más barata y, en definitiva, más cómoda para el paciente. Sin embargo, presenta importantes limitaciones. Por un lado, no es posible estimar el gradiente entre aurícula y ventrículo derecho en ausencia de insuficiencia tricúspide (IT). Por otro lado, en presencia de insuficiencia tricúspide muy severa o si existe disfunción sistólica severa del VD, la PSAP inferida del gradiente sistólico entre aurícula derecha (AD) y VD se verá infraestimada. Además, la correlación entre la PSAP medida directamente con el cateterismo derecho y la estimada a partir del ecocardiograma no es perfecta<sup>215</sup>. Fisher et al<sup>216</sup> compararon la PSAP obtenida por ambos métodos en 65 pacientes a los que se les realizó un cateterismo derecho e inmediatamente después un ecocardiograma transtorácico. Encontraron una diferencia igual o superior a 10 mmHg entre ambas medidas en el 48% de los casos. El ecocardiograma tendía a infraestimar más que a sobreestimar la PSAP ( $p = 0,03$ ). De igual forma concluyen Sun et al<sup>217</sup> en un estudio similar. El coeficiente de correlación entre ambas medidas fue de 0,64 ( $p < 0,01$ ). El ecocardiograma sobreestimó la PSAP en el 15,7% de los casos y la infraestimó, en comparación con la obtenida directamente en el laboratorio de hemodinámica, en un 43,1% de los casos. A raíz de los hallazgos en pequeñas series como las descritas, Testani et al<sup>218</sup> trataron de evaluar retrospectivamente la precisión diagnóstica del ecocardiograma para estimar la PSAP en 792 pacientes a los que se les habían realizado ambas pruebas. La correlación entre ambas pruebas no era desdeñable (coeficiente de correlación  $r = 0,52$ ,  $p < 0,0001$ ), pero tampoco excelente. Se entiende así el papel que se le otorga al ecocardiograma en estos pacientes en las Guías de práctica clínica de la SEC sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar<sup>214</sup>. Según los hallazgos ecocardiográficos obtenidos, se establecerá el diagnóstico de HTP como improbable, posible o probable. En función de esta clasificación, se establece la indicación del cateterismo derecho para confirmar el

diagnóstico de HTP. En concreto, en los pacientes con HTP secundaria a una cardiopatía izquierda, se ha de realizar cateterismo derecho a aquellos pacientes que muestren signos ecocardiográficos de HTP severa (clase IIb, nivel de evidencia C) y en aquellos pacientes en los que se quiera confirmar que efectivamente la HTP sea secundaria a la elevación de la presión telediastólica izquierda por algún tipo de cardiopatía, mediante la estimación directa de la presión capilar pulmonar (PCP) y la presión telediastólica del VI (clase IIb, nivel de evidencia C). Se consideran signos ecocardiográficos de HTP severa asociados a peor pronóstico la presencia de derrame pericárdico y la disfunción sistólica severa del VD (definida como TAPSE < 15mm).

La trascendencia clínica de la HTP en la IC FEP ha cobrado especial relevancia en el último lustro. Lam et al<sup>219</sup> estudiaron por primera vez la relación entre ambas en 2009. Para ello compararon 244 pacientes hipertensos con IC (FEVI ≥50%) y 719 pacientes hipertensos sin IC. La PSAP se calculó mediante el gradiente AD-VD en los casos en los que la insuficiencia tricúspide lo permitía. Encontraron hipertensión pulmonar (PSAP >35 mmHg) en el 83% de los pacientes con IC FEP frente al 8% de los pacientes hipertensos (p<0,001). La mediana de la PSAP también resultó superior entre los primeros. Además, consideraron el posible valor diagnóstico de la PSAP al observar que la HTP distinguía a los pacientes con IC FEP de los pacientes hipertensos con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93% (área bajo la curva 0,91, p<0,001).

En nuestro estudio, se pudo estimar la PSAP en el 75% de los pacientes a través del chorro de IT, un porcentaje similar al de otras series publicadas<sup>220</sup>. La PSAP media (DE) fue de 57 (16) mmHg. En el estudio de Lam et al<sup>219</sup>, la PSAP media (DE) en el grupo de IC FEP fue de 52 (13) mmHg. Comparado con nuestra muestra, los pacientes incluidos en el estudio de Lam<sup>219</sup> con IC FEP eran discretamente más jóvenes (edad media 79 años), con un IMC similar (29,6 kg/m<sup>2</sup>) y predominantemente mujeres. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de EPOC fue del 30%, (en nuestro estudio, 35%). El 92,6% de los pacientes eran hipertensos (en nuestro estudio, 87%).

En lo relativo al valor diagnóstico de la PSAP en estos pacientes, en nuestra muestra se encontró que la correlación entre PSAP y los niveles plasmáticos de NT proBNP resultaba estadísticamente significativa, con un coeficiente de correlación de 0,27 (p = 0,005). También se asoció, aunque con menor fuerza, a la relación E/e' tanto

septal como lateral, signos indirectos de elevación de la presión telediastólica del VI. Se observó una correlación significativa entre PSAP e hipertrofia de la pared libre del VD y con el diámetro de la vena cava inferior. De forma similar, Lam et al<sup>219</sup> encontraron que los pacientes con IC FEP e HTP tenían una relación E/e' superior que aquellos sin HTP, pero también mayor volumen auricular izquierdo ajustado a la superficie corporal ( $p < 0,05$ ).

Restringiendo el estudio a aquellos pacientes que no padecían una patología pulmonar que pudiera justificar la presencia de HTP, la PSAP media (DE) en aquellos pacientes en los que se pudo estimar (79%) resultó similar, de 56 (16) mmHg. En el estudio de Lam et al<sup>219</sup>, también se mantenía la diferencia entre la PSAP de los pacientes con HTP y FEP al excluir aquellos en los que coexistía otra patología capaz de justificar la elevación de la PSAP.

Thenappan et al<sup>220</sup> compararon las características clínicas de pacientes ingresados por IC FEP (FEVI  $\geq 50\%$  y criterios clínicos de Framingham). A todos ellos se les realizó un cateterismo cardiaco derecho e izquierdo para estimar directamente la presión telediastólica del VI, la PCP y la PAP. Se establecieron tres grupos en función de los resultados del cateterismo: IC FEP e HTP (si PCP  $> 15$  mmHg o presión telediastólica del VI  $> 15$  mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP)  $> 2,5$  unidades Woods, UW); HTP idiopática (PAP media  $> 25$  mmHg en reposo, PCP  $< 15$  mmHg en reposo y exclusión de otras causas de HTP) y aquellos con IC FEP pero sin HTP (PCP  $> 15$  mmHg, RVP  $< 2,5$  UW). Los pacientes con IC FEP eran más ancianos que los del grupo de HTP idiopática y con más frecuencia tenían antecedentes de HTA, obesidad, enfermedad coronaria y DM. La PAP media fue inferior en los pacientes con IC FEP que en aquellos con HTP idiopática. Concluían que la edad avanzada, la presencia de HTA y enfermedad coronaria, la ausencia de dilatación de la aurícula derecha, una mayor presión sistólica registrada en la aorta y en AD y el mayor gasto cardiaco serían los factores que ayudarían a diferenciar a los pacientes con IC FEP de aquellos con HTP idiopática (área bajo la curva 0,97). La edad media (DE) de los pacientes incluidos con diagnóstico de IC FEP en el estudio de Thenappan era menor que la de los que se han incluido en este estudio, 67 (11) años en el grupo sin HTP y 64 (13) años en el grupo con HTP, frente a los 83 (12) años y 81 (8) años, respectivamente, de nuestro estudio. Por otro lado, los

pacientes con HTP fueron con más frecuencia mujeres, tenían peor clase funcional, mayor comorbilidad, más hipertrofia de la pared libre del VD y más disfunción sistólica del VD. Mientras que en el estudio de Thenappan se obtuvo directamente la PAP mediante cateterismo, en nuestra muestra la estimación de la PSAP fue indirecta mediante ecocardiografía. En nuestra muestra, de los 116 pacientes a los que se les pudo calcular la PSAP, sólo 6 pacientes tenían una PSAP <35 mmHg. Dado el reducido tamaño muestral y los diferentes métodos diagnósticos empleados, no es posible establecer comparaciones entre ambos estudios. Los resultados que ofrecen Thenappan et al<sup>220</sup> son, sin lugar a duda, muy interesantes desde el punto de vista académico, pero quizá poco aplicables en la práctica clínica diaria, fundamentalmente porque, como ya se ha descrito, en los pacientes con IC FEP no suelen realizarse pruebas diagnósticas invasivas bien por la edad, bien por la comorbilidad asociada.

Leung et al<sup>221</sup> analizaron las características de una población similar a la descrita por Thenappan: 455 pacientes con diagnóstico de IC FEP (FEVI  $\geq$ 50%), de los que 239 (52,5%) presentaban una presión arterial media superior a 25 mmHg en el cateterismo derecho. En el modelo de regresión logística, la HTP se relacionaba con una presión telediastólica del VI superior a 25 mmHg, la presencia de obesidad mórbida y de arritmias auriculares. Otras variables asociadas fueron la edad superior a 80 años, la historia de EPOC y la clínica de disnea de esfuerzo.

Rifaie et al<sup>222</sup> analizaron los datos de 100 pacientes con diagnóstico de IC FEP (FEVI  $\geq$ 50%, criterios diagnósticos de Framingham, velocidad de la onda e' medida mediante Doppler tisular <8 cm/s), habiendo excluido a los pacientes sin IT que permitiera el cálculo de la PSAP, aquellos con valvulopatía mitral o aórtica severa y a aquellos que estuvieran diagnosticados de alguna otra patología que justificara por sí sola la presencia de HTP. Se estableció el punto de corte para el diagnóstico de HTP en una PSAP  $\geq$ 37 mmHg. La edad media (DE) de los pacientes estudiados fue de 65,4 (5,4) años. El 49% eran mujeres. Entre los pacientes con IC FEP e HTP predominaban las mujeres, la presencia de HTA, regurgitación mitral, una menor FEVI, menor velocidad de la onda e' y mayor clínica de congestión pulmonar. Se identificaron como factores predictores de HTP en el análisis multivariable la existencia de fibrilación auricular, el sexo femenino y una velocidad de la onda e' baja. Resulta llamativo que el porcentaje

de pacientes con HTP (definida como PSAP ecocardiográfica  $\geq 37$  mmHg) sea sólo del 20%. Excluyendo a los pacientes con neumopatía, el porcentaje de pacientes con PSAP  $\geq 35$  mmHg en nuestra muestra fue del 92,1%. Probablemente influya el hecho de que en nuestro estudio se hayan recogido los datos de pacientes ingresados por IC FEP, mientras que los pacientes estudiados por Rifaie son remitidos de forma ambulatoria a realizar un ecocardiograma con el diagnóstico de IC FEP y, teóricamente por tanto, más estables desde el punto de vista clínico y con menos sobrecarga de volumen. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de HTA en su serie es significativamente menor (59%). La edad es otra variable que podría justificar este hecho, como se ha demostrado en otros estudios<sup>223</sup>, pero en nuestro caso no se ha demostrado una correlación significativa entre edad y PSAP.

La HTP se ha identificado como factor predictor de mortalidad en pacientes con IC, independientemente de la FEVI<sup>224,225</sup>. Basándose en 339 pacientes con diagnóstico de IC FEP e HTP, Agarwal et al<sup>226</sup> desarrollaron un modelo de estratificación de riesgo de mortalidad por cualquier causa que incluía nueve variables: clase funcional, presión arterial diastólica, saturación de oxígeno en la arteria pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar, hipotensión arterial en la presentación inicial, hipertrofia de VD, capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono y creatinina sérica ( $< 0,9$  mg/dl o  $> 1,4$  mg/dl).

El estudio de Lam et al<sup>219</sup> continúa siendo la principal referencia en pacientes con IC FEP en este sentido. El seguimiento medio que realizaron en pacientes fue de 2,8 años, significativamente superior al de nuestra muestra (1 año). Concluyeron que, entre los pacientes con IC FEP, la HTP era un factor asociado a la mortalidad por cualquier causa ( $p = 0,002$ ). Además la PSAP fue el único parámetro ecocardiográfico que se asoció a un incremento de la mortalidad en estos pacientes. Entre los pacientes incluidos en nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre una PSAP mayor de 35 mmHg y la mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento. En pacientes con HTP severa (PSAP  $\geq 60$  mmHg) se observó una asociación significativa con la mortalidad intrahospitalaria durante el ingreso índice (RR 4,75; 0,96 - 23,39 IC 95%,  $p = 0,034$ ), aunque no se encontró una relación significativa con la mortalidad total durante el seguimiento ( $p = 0,155$ ). Al explorar la

relación entre la mortalidad y otros signos ecocardiográficos de HTP severa, se encontró que aquellos pacientes con disfunción sistólica del VD tenían mayor riesgo de mortalidad al año, aspecto que se detalla a continuación.

#### **8.5.4.3. Disfunción sistólica del ventrículo derecho**

La estructura del ventrículo derecho es sustancialmente diferente a la del izquierdo. El grosor de su pared libre habitualmente mide entre 1 y 3 mm, muy por debajo de los 10 mm de la pared libre de un ventrículo izquierdo no hipertrófico. Ambos ventrículos se contraen sincrónicamente gracias al sistema específico de conducción y a una serie de fascículos musculares espirales que se disponen sobre ambos<sup>227</sup>. La evaluación del ventrículo derecho puede realizarse empleando diferentes técnicas de imagen. Entre ellas, el ecocardiograma es la más frecuentemente utilizada por su disponibilidad, bajo coste y reproducibilidad.

La valoración de las dimensiones del ventrículo derecho mediante ecocardiografía es relativamente sencilla. Se considera que existe dilatación ventricular derecha cuando el diámetro a nivel de la base es mayor de 42 mm y mayor de 35 mm a nivel medio<sup>228</sup>. La estimación de los volúmenes del ventrículo derecho mediante ecocardiografía bidimensional tiende a infravalorar las medidas, si bien existen otras técnicas de imagen más precisas, como la cardiorresonancia magnética que permite caracterizar mejor la compleja geometría ventricular derecha. Para estimar la función sistólica del ventrículo derecho existe un método sencillo y reproducible que consiste en medir el desplazamiento longitudinal del plano anular tricuspídeo lateral del ventrículo derecho hacia el ápex cardiaco (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, TAPSE). Un TAPSE inferior a 17 mm indica disfunción sistólica del VD. A pesar de ser una medida de la contractilidad longitudinal del VD, ha mostrado buena correlación con técnicas que estiman la función sistólica global del VD<sup>228</sup>.

La HTP severa secundaria a la elevación mantenida de la presión telediastólica izquierda puede abocar en disfunción sistólica del VD en pacientes con IC FEP<sup>229,230</sup>. La anatomía del VD condiciona su respuesta a la situación de sobrecarga hemodinámica que provoca la IC. El VD se dilata como respuesta adaptativa al aumento de poscarga secundario a la HTP hasta el límite que establecen las fibras musculares que se

disponen entre los dos ventrículos. El aumento de la pendiente de la curva presión-volumen diastólica del VD provoca entonces que el septo interventricular sea rechazado hacia el ventrículo izquierdo como respuesta a la HTP, lo que a su vez condiciona una reducción del gasto cardiaco por disminución de la eyección del VI, que a su vez determina mayor isquemia del VD y mayor reducción del gasto cardiaco<sup>231</sup>.

El índice de excentricidad es un marcador de mal pronóstico en HTP. Refleja este desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda como resultado de un aumento de presión en cavidades derechas.

En la muestra analizada, se encontró que existía disfunción sistólica del VD estimada mediante el método TAPSE en el 26% de los pacientes. El porcentaje de casos fue inferior al descrito en otras series, en las que se alcanza hasta el 50% de los pacientes<sup>232</sup>, incluso pese a que el punto de corte que emplearon para establecer la disfunción sistólica del VD fue un TAPSE inferior a 15 mm.

La disfunción sistólica del VD no se asoció de forma significativa a la existencia de patología pulmonar previa en nuestro estudio.

Otra posible causa de disfunción sistólica del VD es la enfermedad coronaria<sup>233</sup>. En nuestra muestra no es posible concluir que existiera una relación entre ambas puesto que no se ha explorado este aspecto en profundidad.

Damy et al<sup>234</sup> estudiaron las diferencias en la función sistólica del VD estimada por TAPSE entre pacientes con FEVI preservada y reducida (con un punto de corte del 45%). De los 1.547 pacientes, con una edad media de 71 años, el 67% tenía historia previa de IC. La mortalidad durante un seguimiento medio de 63 meses fue del 34%. Entre los factores asociados a disfunción sistólica de VD en el análisis multivariable describían la fibrilación auricular, FEVI inferior al 45% y el NT proBNP elevado. En nuestra muestra, sin embargo, las variables asociadas a la disfunción sistólica del VD (TAPSE inferior a 17 mm) fueron la edad y el índice de excentricidad en sístole superior a 1, mientras que la obesidad actuaba como factor protector.

En el terreno de la HTP idiopática, se ha propuesto que tanto el TAPSE como el índice de excentricidad pueden resultar útiles a la hora de estimar la supervivencia de

los pacientes. En 59 pacientes con diagnóstico de HTP idiopática, Ghio et al<sup>235</sup> estudiaron el impacto pronóstico de la disfunción sistólica de VD (TAPSE  $\leq 15$ mm), el grado de IT, el colapso de la vena cava inferior con la inspiración y el índice de excentricidad de VI, entre otros. Encontraron que tanto la disfunción sistólica de VD como un índice de excentricidad superior a 1 se asociaban a mayor tasa de muerte y/o trasplante pulmonar durante el seguimiento.

En la IC con FEVI deprimida, se ha demostrado la utilidad de estimar la función sistólica del VD mediante el TAPSE a la hora de estratificar el pronóstico. Guazzi et al<sup>236</sup> examinaron 658 pacientes con IC y FEVI  $< 45\%$  a los que se les había realizado un ecocardiograma de forma ambulatoria. Observaron que la combinación de PSAP igual o superior a 40 mmHg y de un valor de TAPSE inferior a 15 mm se asociaba a un peor pronóstico a medio plazo (muerte, trasplante cardiaco o fibrilación ventricular).

En la IC FEP, el valor pronóstico de estos parámetros está menos estudiado. Damy et al<sup>234</sup> encontraron entre los pacientes incluidos en su estudio previamente descrito, como factores asociados a peor pronóstico en el análisis multivariable la edad, niveles elevados de NT proBNP, la clase funcional NYHA, los volúmenes de ambas aurículas, el gradiente transtricuspidé, un TAPSE disminuido, la presión arterial diastólica, la hemoglobina, fibrilación auricular y la EPOC. El mejor punto de corte pronóstico se obtuvo para un valor de TAPSE de 15,9 mm, presente en el 47% de los pacientes con IC y FEVI  $< 45\%$  y en el 20% de los pacientes con FEVI  $\geq 45\%$ . Al dividir la muestra en cuartiles concluyeron que, en ambos grupos, un TAPSE inferior a 14 mm implicaba peor pronóstico. En nuestra muestra, se observó que los pacientes con TAPSE inferior a 17 mm tenían mayor riesgo de mortalidad, tanto intrahospitalaria durante el ingreso índice (RR 22,80; 2,94 – 176,65 IC 95%,  $p < 0,0001$ ), como durante el seguimiento (RR 3,35; 1,96 – 5,73 IC 95%,  $p < 0,0001$ ).

El índice de excentricidad en sístole superior a 1, por sí mismo, constituye un factor de mal pronóstico en pacientes con HTP primaria<sup>237</sup>. Su papel en pacientes con IC FEP no había sido estudiado hasta la fecha. De ahí que tengan especial relevancia los hallazgos de nuestro estudio: se demostró que existía relación entre un índice de excentricidad en sístole superior a 1 y la mortalidad intrahospitalaria, con un RR 6,4; 1,87 – 22,18 IC 95%,  $p = 0,001$ .

Resulta pues indiscutible que una valoración ecocardiográfica tanto de la función ventricular derecha, como de la hipertensión pulmonar resulta prioritaria en estos pacientes.

#### **8.5.4.4. Insuficiencia mitral**

Se ha definido la insuficiencia mitral secundaria o funcional como la regurgitación de sangre hacia la AI en sístole producida por la dilatación del VI y del anillo valvular por cualquier causa, siendo la válvula y el aparato subvalvular estructuralmente normales<sup>238</sup>. En pacientes con IC FEP, pese a que por definición el volumen telediastólico de VI ha de ser inferior a 97 ml/m<sup>2</sup>, también se ha descrito la existencia de IM funcional<sup>239</sup>. Como mecanismo más plausible se ha propuesto que la dilatación del anillo valvular mitral sea secundaria no tanto a una distensión provocada por el aumento de tamaño del ventrículo izquierdo como al ensanchamiento de la aurícula izquierda, hallazgo característico de los pacientes con IC FEP<sup>240,241</sup>.

##### **8.5.4.4.1. ¿Existe la “IM funcional auricular”?**

El anillo de la válvula mitral es una estructura delgada, fibroadiposa que constituye la unión anatómica de la aurícula y el ventrículo izquierdos. La dilatación del anillo valvular provoca que los velos no coaptan completamente durante la sístole, provocando una IM que se ha dado en llamar “funcional”, por la movilidad conservada de los velos. Así, podría clasificarse dentro del tipo I de la descripción hecha por Carpentier en 1983<sup>242</sup>. Mientras que, en la IC con disfunción sistólica de VI, fundamentalmente en pacientes con miocardiopatía dilatada<sup>243,244</sup>, se ha avanzado en los aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y pronósticos de esta enfermedad, su papel en la IC FEP no está tan claramente definido<sup>245</sup>.

La sobrecarga mantenida de presión en la aurícula izquierda, en ausencia de un VI dilatado, puede provocar una dilatación del anillo valvular suficiente como para que se produzca regurgitación mitral por falta de coaptación de los velos, sin que exista enfermedad valvular significativa que la justifique, esto es, la IM funcional auricular. Habitualmente, se trata de un fenómeno transitorio, condicionado porque concurren en el tiempo dos situaciones que conducen a la dilatación del anillo valvular mitral<sup>245</sup>: por un lado, la elevación de la presión telediastólica del VI (en nuestra serie se

encontró una relación estadísticamente significativa entre la IM funcional y la relación E/e' septal superior a 15) y por otro lado, la sobrecarga de presión en aurícula izquierda (en nuestra serie se encontró que los pacientes con IM funcional presentaban con mayor frecuencia una dilatación severa, superior a 40 ml/m<sup>2</sup>, de la AI).

Para establecer con certeza que existe IM funcional es particularmente importante descartar la existencia de estigmas degenerativos valvulares. Los pacientes con IC FEP, como ya se ha descrito, generalmente son mayores, con múltiples FRCV y antecedentes de afectación aterosclerótica en uno o varios territorios arteriales, con lo que resulta muy frecuente encontrar depósitos anulares de calcio que afectan a la base de implantación de los velos o un engrosamiento fibroso de los propios velos<sup>246,247</sup>. De hecho, la propia calcificación del anillo mitral se ha relacionado con aterosclerosis<sup>248</sup>.

En nuestra serie (Anexo VIII), en el 47,4% de los pacientes existía afectación degenerativa (por calcificación del anillo, por afectación de la propia válvula o del aparato subvalvular) o reumática de la válvula mitral. En ninguno de los casos se describía un prolapso valvular mitral significativo. Del 52,6% restante, 57 pacientes (70,4%) presentaban IM (p = 0,031).

Uno de los criterios de exclusión de este estudio era precisamente que existiera dilatación del VI (VTDVI <97ml/m<sup>2</sup>), por lo que no es posible atribuir la IM a la dilatación ventricular.

Asimismo se exploró la posibilidad de que la IM fuera secundaria a necrosis establecida inferoposterior o lateral, con afectación secundaria de la función de los músculos papilares, desestimándose también esta posibilidad al no encontrarse relación estadísticamente significativa entre ambas.

Si bien no se realizó un estudio transesofágico ni un ecocardiograma tridimensional para valorar con mayor precisión el mecanismo de la IM en estos pacientes, se consideró que se excluían razonablemente las causas más frecuentes de IM primaria. Parece entonces que se puede concluir que, en los pacientes con IC FEP, la IM funcional existe. No entra dentro de los objetivos de este trabajo explorar en

profundidad la variabilidad de la severidad de la IM funcional en función de la situación hemodinámica del paciente, comparando ecocardiogramas realizados durante la situación de descompensación aguda al ingreso y tras un tratamiento óptimo. Sería interesante desarrollar este aspecto en futuros trabajos.

#### 8.5.4.4.2. ¿Contribuye al diagnóstico de IC FEP?

Dado que tanto la dilatación auricular como la FA contribuyen a la distensión del anillo valvular, *a priori* la prevalencia de la IM funcional en la IC FEP debería ser alta, puesto que ambos factores constituyen dos de los principales criterios diagnósticos en estos pacientes. En la serie de pacientes analizada por Maréchaux et al<sup>239</sup>, 21 de los 70 pacientes (30%) con IC FEP presentaban IM funcional. En un estudio realizado por Gertz et al<sup>249</sup>, que trataba de establecer el papel de la FA en el desarrollo de IM funcional en pacientes con FEVI superior al 50% (no necesariamente en IC), describieron que 57 de los 770 pacientes (7,4%) inicialmente reclutados para el estudio cumplían criterios de IM funcional (moderada o severa). Gertz obtuvo como variables significativas asociadas a la IM funcional en el análisis multivariable, la edad, la historia de FA permanente y la dilatación del anillo mitral. Nuestro estudio es, por tanto, el más amplio disponible hasta la fecha, con una frecuencia de IM funcional entre los pacientes con IC FEP muy superior a la publicada en estudios anteriores.

En nuestro trabajo, se corroboró que los pacientes con IM funcional presentaban con más frecuencia un volumen auricular ajustado a superficie corporal superior a 40 ml/m<sup>2</sup> (p = 0,043) frente a aquellos que en los que no se describía IM. Pese a ello, no se alcanzó la significación estadística al comparar la media del volumen o del diámetro auricular entre ambos grupos. Por otro lado, también se comprobó que los pacientes con IM funcional cumplían en mayor proporción el criterio diagnóstico de IC FEP que hace referencia a niveles plasmáticos de NT proBNP superiores a 220 pg/ml (p = 0,014). Además, la IM funcional se asoció de forma significativa con valores del estudio con Doppler tisular sugestivos de elevación de presión telediastólica de VI (E/e' superior a 15) en mayor proporción que aquellos pacientes con IC FEP pero sin IM funcional (p = 0,045). Al tratar de establecer la relación entre los criterios diagnósticos utilizados en este estudio, se observó que la IM funcional se encontraba presente en el 75% de los pacientes diagnosticados de IC FEP según los criterios de Paulus<sup>14</sup> (p =

0,010) y en el 70,5% de los pacientes con criterios de IC FEP según la SEC<sup>1</sup> ( $p = 1,000$ ). Este hecho podría llevar a considerar la IM funcional como un criterio diagnóstico adicional de IC en estos pacientes, al menos entre pacientes hospitalizados, a falta de definir su papel en pacientes estables.

En este sentido, la relación de la IM con la IC FEP se ha explorado en otros escenarios: en una serie de 62 pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo, se trató de evaluar el impacto de la IM en el desarrollo de IC FEP. Todos ellos tenían una FEVI  $\geq 50\%$ . Se observó que la insuficiencia cardiaca era más frecuente entre los pacientes con IM que entre aquellos sin IM ( $p < 0,0001$ ). Además, la velocidad de la onda E y los niveles de BNP fueron superiores entre los pacientes con IC que entre aquellos sin signos de IC<sup>250</sup>.

Se ha descrito el agravamiento de la IM en pacientes con IC FEP en relación con el ejercicio físico, de forma paralela a un aumento del cociente E/A y una disminución del gasto cardiaco estimada indirectamente mediante la integral velocidad-tiempo en el tracto de salida de VI<sup>251</sup>. Borlaug et al<sup>252</sup> compararon 17 pacientes con IC FEP a los que se les había dado el alta hospitalaria al menos con un mes de antelación, con 19 pacientes sin IC FEP, con características basales similares. A todos ellos se les realizó una ergometría isotópica para tratar de establecer si existían diferencias en la respuesta al ejercicio entre ambos grupos. La edad media era de 65 años. No existían diferencias en la FEVI basal entre ambos grupos ( $p = 0,25$ ). En el estudio en reposo, los pacientes con IC FEP tenían mayor masa ventricular izquierda ajustada a superficie corporal ( $p = 0,03$ ), la velocidad de la onda E ( $p = 0,04$ ) y la relación E/A ( $p = 0,03$ ) eran mayores que en el grupo control. En el grupo de pacientes con IC FEP, se observó un incremento del gasto cardiaco un 60% menor que en el grupo control coincidiendo con el ejercicio máximo ( $p < 0,0001$ ). No se aportan datos sobre la existencia de IM en estos pacientes ni sobre su posible papel.

Si bien el objetivo de nuestro estudio no fue comparar la respuesta al ejercicio en estos pacientes, los resultados obtenidos apuntan hacia un menor gasto cardiaco como el principal determinante en la existencia de IM funcional. No se encontraron diferencias entre el volumen o el diámetro auricular, ni en el VTDVI ni en la historia de FA entre los pacientes con IM funcional y sin ella, todos ellos mecanismos plausibles de

dilatación del anillo valvular. Sin embargo, la existencia de IM funcional se asociaba a una menor FEVI estimada por Simpson ( $p = 0,044$ ) y a un menor diferencial de presión en relación al tiempo ( $dp/dt$  VI),  $p < 0,0001$ , ambos parámetros sugestivos de que la función sistólica del VI (aunque la FEVI se mantuviera por encima del 50%) era menor en los pacientes con IM funcional, hallazgo similar a lo que ocurre en los pacientes en IC con FEVI reducida<sup>253</sup>. Esta relación se mantenía al comparar los pacientes con IM moderada frente a aquellos con IM leve o IM trivial.

El  $dP/dt$  VI es un índice que refleja la máxima velocidad instantánea de ascenso de presión intraventricular izquierda durante la contracción isovolumétrica. Es relativamente independiente de las variaciones de precarga y postcarga con lo que reflejaría mejor la contractilidad miocárdica que la FEVI<sup>254</sup>. Existe una buena correlación entre el  $dP/dt$  VI obtenido de forma directa y el estimado de forma indirecta mediante ecocardiografía<sup>255</sup>. Resulta difícil establecer la causa cierta que explique el “bajo gasto” en presencia de FEVI preservada. La depleción excesiva de volumen secundaria a un tratamiento excesivo con diuréticos o la disfunción sistólica del VD podrían contemplarse como causas posibles, pero no se ha documentado una relación estadísticamente significativa en esta muestra. No se encontró relación con ninguna de las variables clínicas que pudieran apuntar a la enfermedad coronaria como responsable último. Entre los FRCV clásicos, la presencia de IM funcional sólo se asoció a la obesidad, pero no se pudo demostrar relación ni con DM, ni con enfermedad aterosclerótica en otros territorios vasculares (ACV o enfermedad vascular periférica). Tampoco se encontraron diferencias respecto a la historia de miocardiopatía hipertensiva. Dado que la población incluida en este estudio es mayoritariamente anciana y pluripatológica, el número de exploraciones diagnósticas invasivas fue muy reducido, por lo que no es posible establecer una relación concluyente entre IM funcional y enfermedad coronaria.

#### 8.5.4.4.3. Relación entre la IM funcional y la hipertensión pulmonar

Algunos autores han propuesto la existencia de IM funcional como un mecanismo adicional que puede justificar la HTP en los pacientes con IC FEP, como se ha descrito por otro lado en la IC con FEVI reducida<sup>256</sup>. Maréchaux et al<sup>239</sup> evaluaron la relación entre la PSAP y la IM funcional. Para ello realizaron un ecocardiograma

transtorácico en 70 pacientes con diagnóstico de IC FEP (no hospitalizados) y lo compararon con un grupo control de 70 pacientes hipertensos. Observaron que los pacientes con IC FEP tenían con más frecuencia una PSAP superior a 35 mmHg (62% frente al 22% de los pacientes hipertensos,  $p = 0,022$ ). Tras ajustar por la velocidad de la onda e' en el anillo mitral septal y el volumen auricular izquierdo, se mantenía la relación entre IM e HTP. En nuestro estudio, la presencia de insuficiencia mitral (leve o moderada) no se asoció a HTP. En el análisis multivariable de los factores relacionados con la existencia de HTP (PSAP superior a 35 mmHg), únicamente alcanzaron la significación estadística el volumen auricular izquierdo ajustado por superficie corporal (OR 0,94; 0,90 – 0,98 IC 95%,  $p = 0,011$ ) y la velocidad de la onda e' obtenida mediante Doppler tisular (OR 1,09; 1,00 – 1,19 IC 95%,  $p = 0,034$ ).

En esta Tesis, no se ha encontrado una relación entre hipertensión pulmonar e IM funcional en el conjunto global de pacientes. Sin embargo, al restringir el análisis sobre aquellos pacientes que ingresaban por primera vez por IC descompensada, se observó que la PSAP media estimada ecocardiográficamente era superior entre los pacientes que ingresaban por primera vez, en el límite de la significación estadística ( $p = 0,05$ ). El porcentaje de pacientes con PSAP superior a 55 mmHg también resultó significativamente superior en el grupo de pacientes que ingresaba por primera vez ( $p = 0,047$ ). En estos mismos pacientes no se observaron diferencias estadísticamente significativas en lo relativo a otros parámetros sugestivos de HTP severa crónica, como la disfunción sistólica del VD, la hipertrofia de la pared libre del VD o el desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda, lo que podría indicar que se tratara de hipertensión pulmonar reactiva a una situación de sobrecarga hemodinámica secundaria a la descompensación de la IC.

#### 8.5.4.4.4. IM funcional: pronóstico

Hasta la fecha no existen estudios que profundicen en este aspecto de la IC FEP. Nuestro trabajo es, pues, el primero en establecer el papel de la IM funcional en el pronóstico de los pacientes con IC FEP.

En primer lugar, al analizar las variables relacionadas con la necesidad de reingresar por IC descompensada en un período de un año, se observó que aquellos pacientes con IM funcional que a su vez presentaban cierto grado de disfunción

sistólica (aun con FEVI preservada), estimada de forma indirecta mediante el diferencial entre presión y tiempo de VI ( $dP/dt$  VI) ingresaban con más frecuencia. Este hecho vendría a corroborar lo expuesto previamente: que los pacientes en IC con IM funcional y una FEVI superior al 50% presentan cierto grado de disfunción sistólica, que ensombrece su pronóstico a medio plazo, puesto de manifiesto en la necesidad de reingreso por IC. Es importante destacar aquí que no se encontraron diferencias significativas entre edad o comorbilidad y reingreso por IC. Este factor podría ayudar a alertar al clínico sobre la necesidad de un especial cuidado o un seguimiento más estrecho en estos pacientes.

En segundo lugar, se ha demostrado por primera vez la relación entre IM funcional en los pacientes con IC FEP y mortalidad por cualquier causa. Si bien parece que la edad es el principal factor pronóstico en estos pacientes, no se han encontrado diferencias relacionadas con la edad de los pacientes en el grupo sin IM funcional. Otra variable a tener en cuenta en estos pacientes sería la historia de IC crónica con múltiples ingresos hospitalarios previos por descompensación.

#### **8.5.5. Cateterismo cardiaco**

Durante el ingreso se realizó una coronariografía a 9 pacientes. Este hecho concuerda con resultados publicados en registros más amplios<sup>115</sup>. Como se ha explicado previamente, generalmente se argumenta la edad y la comorbilidad de los pacientes para optar por un enfoque diagnóstico más conservador.

#### **8.6. Tratamiento farmacológico al alta**

Los grandes ensayos clínicos realizados para evaluar el papel de diferentes fármacos en este grupo de pacientes no ayudan a orientar el enfoque terapéutico. Por un lado, son varios los estudios que incluyen pacientes con FEVI <50%, al establecer el punto de corte de la FEP en el 40-45%. Por otro, no han conseguido demostrar un beneficio clínico neto en la IC FEP. A continuación se repasarán someramente los principales ensayos publicados sobre este aspecto en relación con los resultados obtenidos en este estudio:

### 8.6.1. IECA

Pese a que desde un punto de vista teórico basado en contrarrestar el efecto deletéreo tanto de la angiotensina II (desarrollo de hipertrofia ventricular, fibrosis, elevación de la presión telediastólica izquierda) como de la aldosterona (fibrosis miocárdica) en pacientes con IC FEP<sup>257,258</sup>, se presumía obtener resultados prometedores con este grupo de fármacos, aún no se ha conseguido demostrar que mejoren la supervivencia en pacientes con IC FEP ( $\geq 50\%$ ), entre otras cosas, porque no se han seleccionado pacientes empleando este punto de corte para definir la FEP.

El estudio PEP-CHF (*The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*)<sup>259</sup> comparó el tratamiento con perindopril (4 mg/día) frente a placebo en 850 pacientes con IC FEP y edad superior a 70 años, que habían sido ingresados por IC en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio. Se excluyeron los pacientes con enfermedad valvular severa y aquéllos con disfunción sistólica del VI (FEVI  $< 40\%$ ). La FEVI media entre ambos grupos fue similar, del 65%. La edad media fue de 75 años en ambos grupos, 7 años menor que la edad media de nuestra población. El objetivo principal del estudio fue el combinado de muerte por cualquier causa y/o ingreso relacionado con descompensación de la IC (en el que se incluía empeoramiento clínico de la IC, fracaso renal, complicación vascular aguda, arritmias, infección o cualquier otra causa). El seguimiento medio fue de 26,2 meses. Un 28% de los pacientes que estaban tomando perindopril lo sustituyeron al año por otro IECA. Se observó una disminución en el objetivo primario en el grupo de pacientes que estaban recibiendo perindopril, sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,055$ ) y una reducción en la necesidad de reingreso por IC (HR 0,62; 0,40 – 0,96 IC 95%,  $p = 0,033$ ), con mejoría de los síntomas y de la capacidad funcional.

La mediana de la determinación plasmática del NT proBNP en estos pacientes fue considerablemente más baja que la obtenida en nuestro estudio, de 453 pg/ml (206–1045) en el grupo del perindopril y de 335 pg/ml (160–1014) en el grupo placebo, probablemente porque los pacientes eran incluidos en el estudio ambulatoriamente, en una situación clínica más estable. De forma similar a lo que ocurre en nuestro estudio, se comprobó que la variable combinada de mortalidad global y hospitalización por IC fue muy superior en aquellos pacientes en los que el valor de NT proBNP fue

superior a la mediana de la muestra (19,1%), frente a aquéllos que no alcanzaban ese valor (7,8%).

Existe algún estudio observacional que apunta a que los pacientes mayores de 65 años con IC FEP que reciben tratamiento con algún IECA tienen menor riesgo de mortalidad al año y a los 3 años<sup>260</sup>.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento entre aquellos pacientes a los que se prescribió un IECA al alta y aquellos a los que no. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de rehospitalización por IC en el grupo de pacientes que ingresaban por primera vez por IC.

#### **8.6.2. ARA II**

En el estudio CHARM-Preserved<sup>124</sup> se incluyeron 3.025 pacientes con IC y una FEVI, una vez más, “falsamente preservada”: igual o superior al 40%. Se comparó el tratamiento con candesartán (32 mg/día) con placebo. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad con un seguimiento medio de 36,6 meses. Encontraron una reducción significativa en el porcentaje de hospitalizaciones por IC entre los pacientes en tratamiento con candesartán ( $p = 0,017$ ).

El ensayo I-PRESERVE evaluó el efecto del irbesartán frente a placebo en una población de 4.128 pacientes con edad superior a 60 años (edad media 72 años, una década menor que la de este estudio), que habían sido hospitalizados por IC en los 6 meses previos. El punto de corte para establecer la FEVI preservada fue del 45% (FEVI media 59%). Con un seguimiento medio de 19,5 meses, no encontraron diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre ambos grupos ( $p = 0,98$ ). Tampoco en el objetivo combinado mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causa cardiovascular ( $p = 0,35$ ) ni en la rehospitalización por IC entre ambos grupos<sup>261</sup>.

En nuestra muestra, en el análisis univariable, se encontró que los pacientes en tratamiento con algún ARA II al alta presentaron menor mortalidad por cualquier causa al año que aquellos a los que no se les prescribió (RR 0,23; 0,05 – 0,93 IC 95%,  $p = 0,016$ ). No se encontraron diferencias en el objetivo relacionado con la necesidad de reingreso por IC.

### 8.6.3. Antagonistas de la aldosterona

Deswal et al<sup>72</sup> llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 46 pacientes, a los que se les asignó tratamiento con eplerenona frente a placebo en relación 1:1. La edad media fue de 69 años. El 100% de los pacientes eran hipertensos, el 61% de los pacientes eran diabéticos y en el 46% se trataba del primer ingreso por IC descompensada. Con un seguimiento medio de 6 meses, no se observaron diferencias entre ambos grupos en la capacidad funcional (medida a través del test de los 6 minutos), ni en la calidad de vida percibida por los pacientes.

El ensayo Aldo-DHF<sup>262</sup> (*Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure*) evaluó el efecto de la espironolactona sobre la función diastólica (E/e') y la capacidad funcional (consumo de oxígeno máximo en ergometría) en 422 pacientes con IC FEP (definida como  $\geq 50\%$ ). La edad media de la población fue de 62 años (52% mujeres). Compararon 25 mg de espironolactona frente a placebo con un seguimiento de 1 año. Concluyeron que la espironolactona mejoraba significativamente la función diastólica estimada mediante la relación E/e' ( $p < 0,0001$ ), frente al grupo placebo en el que esta relación aumentó, sin que esto se tradujera en una mejoría clínica de los pacientes (no hubo diferencias en el consumo de oxígeno máximo entre ambos grupos). Se ha argumentado que los pacientes incluidos en este estudio realmente no estaban en IC o, si lo estaban, no era severa, basándose en las bajas determinaciones de NT proBNP basales, en que la relación E/e' no superaba el umbral de 15 y en que ni presentaban una hipertrofia ventricular ni un volumen auricular llamativamente elevados.

El ensayo TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*)<sup>263</sup> incluyó 3.445 pacientes durante 6 años (edad media 68,6 años, 52% mujeres). Se comparó el tratamiento con espironolactona frente a placebo en pacientes con IC FEP (definida como FEVI igual o superior a 45%). El 91% de los pacientes eran hipertensos, el 57% presentaban enfermedad coronaria, el 35% fibrilación auricular y el 32% diabetes mellitus. Los objetivos primarios fueron mortalidad cardiovascular, parada cardiorrespiratoria recuperada o ingreso hospitalario por IC. La FEVI media fue 59,3% y se documentó hipertensión pulmonar por ecocardiograma en el 36% de los pacientes. Aunque ya ha finalizado, los resultados aún no se encuentran disponibles.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento entre aquellos pacientes a los que se prescribió un antagonista de la aldosterona al alta y aquellos que a los que no. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de rehospitalización por IC en el grupo de pacientes que ingresaban por primera vez por IC.

#### **8.6.4. Betabloqueantes**

La disminución del consumo miocárdico de oxígeno y la prolongación de la relajación ventricular secundarias a la disminución en la frecuencia cardiaca provocada por los betabloqueantes podría resultar especialmente beneficiosa en este grupo de pacientes.

Ahmed et al<sup>264</sup> analizaron el impacto pronóstico del tratamiento con betabloqueantes en 9.165 pacientes ingresados por IC y FEVI  $\geq 45\%$ , con una edad media de 78 años, 65% mujeres. Durante el seguimiento (6 años) se observó que fallecieron el 69% de los pacientes en tratamiento betabloqueante, frente al 72% que no los tomaba (HR 0,90; 0,85 – 0,96 IC 95%,  $p < 0,001$ ). La significación estadística se mantuvo en el análisis multivariable (HR 0,90; 0,85 – 0,94 IC 95%,  $p < 0,001$ ).

Anguita et al<sup>265</sup> estudiaron el efecto del tratamiento con betabloqueantes en pacientes hospitalizados por IC en 53 centros españoles, con edades superiores a 70 años (edad media 77 años). Compararon los resultados entre dos grupos, establecidos en función de la FEVI (punto de corte 45%). El objetivo combinado de muerte, hospitalización por IC, síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular agudo fue menor en el grupo con FEVI superior al 45%, a los 3 meses desde el alta ( $p = 0,026$ ).

A pesar de los datos encontrados en estudios observacionales, no se ha diseñado aún un estudio aleatorizado que compare el tratamiento betabloqueante frente a placebo en pacientes con IC FEP. En este sentido, con frecuencia se cita el estudio SENIORS<sup>71</sup> (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure*) como paradigma del beneficio del nebivolol en pacientes con IC FEP. Este ensayo estudió el efecto del tratamiento con nebivolol sobre la mortalidad de pacientes con IC y edad superior a 70 años. Sin

embargo, el punto de corte establecido para definir la FEP fue de 35% y sólo un 15% presentaban una FEVI  $\geq$ 50%. Sus resultados, pues, no son aplicables a esta población.

En nuestra serie, se observó un efecto protector del tratamiento con betabloqueante al alta para la mortalidad por cualquier causa en el análisis univariable (RR 0,42; 0,17 – 1,05 IC 95%, p = 0,047). No se observaron diferencias en relación con la rehospitalización por IC.

#### **8.6.5. Diuréticos de asa**

Los diuréticos de asa son, posiblemente, los fármacos más empleados para aliviar los síntomas y signos de congestión en el tratamiento inicial de la IC descompensada, independientemente de la FEVI. No existen a este efecto grandes ensayos clínicos que comparen su efecto sobre los pacientes con IC FEP. Sin embargo, a pequeña escala existe algún artículo, como el publicado por Van Kraaij et al<sup>266</sup>, en el que se describen los resultados de un estudio controlado con placebo donde se evaluaba el efecto de suspender el tratamiento con furosemida en 32 pacientes mayores (edad media 75 años), con un seguimiento posterior de 3 meses. La FEVI media era del 60%. Los pacientes no presentaban signos de congestión en el momento de iniciar el estudio. Se compararon los hallazgos encontrados 3 meses antes y 3 meses después de la retirada del diurético. No se encontraron diferencias significativas en la recurrencia de signos o síntomas sugestivos de descompensación de la IC entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias entre presión arterial, frecuencia cardiaca, resultados de la espirometría ni del test de los 6 minutos. En cuanto a los parámetros ecocardiográficos analizados, se observó que, tras la suspensión del tratamiento con furosemida, la relación E/A se incrementó de forma significativa (de 0,68 a 0,79, p <0,01).

Diametralmente opuestos son los resultados del estudio *Hong Kong Diastolic Heart Failure*<sup>267</sup>, que comparó el tratamiento médico en tres grupos de pacientes con IC y FEVI  $\geq$ 45%: diurético, diurético e irbesartán y diurético combinado con ramipril. El tratamiento diurético mejoró la calidad de vida y redujo los síntomas de IC, sin que se encontrara una diferencia superior en los grupos con IECA o ARA II asociado. El porcentaje de hospitalizaciones por IC durante el año de seguimiento fue similar en los tres grupos.

En esta Tesis se ha observado que, si bien no había diferencias en cuanto a la mortalidad entre los pacientes a los que se les prescribió un diurético de asa en el momento del alta, en el grupo de pacientes que ingresaba por primera vez por IC descompensada el tratamiento diurético disminuyó significativamente la rehospitalización por IC durante el año de seguimiento (HR 0,30; 0,10 – 0,92 IC 95%, p = 0,035), con las limitaciones inherentes a un estudio prospectivo en el que se desconocían las variaciones realizadas por otros médicos sobre el tratamiento durante el seguimiento.

#### **8.6.6. Digoxina**

El estudio DIG-Preserved<sup>268</sup> incluyó 988 pacientes con IC no hospitalizados en el momento de la inclusión en el estudio, en ritmo sinusal y con una FEVI  $\geq$ 45% (FEVI media 53%). Se les aleatorizó a tratamiento con digoxina frente a placebo, con un seguimiento medio de 37 meses. No se encontraron diferencias para el objetivo combinado de hospitalización o mortalidad.

En nuestra serie no se encontraron diferencias entre mortalidad y tratamiento con digoxina en pacientes con IC FEP ni en el global de pacientes ni en aquellos con historia de fibrilación auricular.

#### **8.6.7. Estatinas**

Recientemente, se ha postulado como mecanismo subyacente de la IC FEP un estado proinflamatorio sistémico, que a su vez condicionaría un daño endotelial en la microvasculatura coronaria, que abocaría a la finalmente en mayor fibrosis miocárdica, responsable última del deterioro de la función diastólica<sup>269</sup>. En este sentido, fármacos con efectos antiinflamatorios, aquéllos que disminuyen la fibrosis miocárdica y los que mejoran la función endotelial, entre otros, como son las estatinas podrían resultar beneficiosos en la IC FEP<sup>270</sup>.

Existen estudios observacionales, como el de Fukuta<sup>271</sup> realizado en 137 pacientes con IC FEP (FEVI  $\geq$ 50%) en el que se apunta a una reducción de la mortalidad en estos pacientes asociado al tratamiento con estatinas. Del mismo modo, Shah et al<sup>260</sup> encontraron mayor supervivencia al año y a los 3 años en pacientes con IC FEP que estaban en tratamiento con estatinas. Sin embargo, no existe hasta la fecha ningún

ensayo clínico aleatorizado que investigue el papel de las estatinas en pacientes con IC FEP. Pese a que parece prometedor, en nuestra población no se encontraron diferencias entre mortalidad y tratamiento con estatinas en pacientes con IC FEP ni en el global de pacientes ni en aquellos con historia de dislipemia.

#### **8.6.8. Oxigenoterapia domiciliaria**

No existen estudios que exploren el impacto del tratamiento con soporte crónico con oxígeno domiciliario en los pacientes con IC FEP. Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica son candidatos a este tratamiento pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no fumadores y que realicen un tratamiento médico completo, que presenten insuficiencia respiratoria en un contexto de estabilidad clínica. Además, se recomienda su uso a aquellos pacientes con presión arterial de  $O_2$  inferior a 55mmHg y a los pacientes con presión arterial de  $O_2$  entre 55 y 60mmHg en los que existan indicios de repercusión de la hipoxemia a nivel orgánico (hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* crónico, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del ritmo cardíaco, policitemia, definida como hematocrito >55%, o la reducción de la capacidad cognitiva)<sup>272</sup>.

En una revisión reciente sobre la efectividad en el alivio sintomático de la oxigenoterapia domiciliaria en pacientes con una enfermedad crónica (97 pacientes con cáncer, 35 pacientes en IC y 12 pacientes con cifoescoliosis), procedentes de 8 ensayos clínicos aleatorizados, no se encontró un beneficio clínico consistente en los pacientes con IC<sup>273</sup>.

En nuestro estudio se observó que uno de los principales factores asociados a la mortalidad por cualquier causa en estos pacientes fue precisamente estar recibiendo soporte crónico con oxígeno como parte del tratamiento para garantizar saturaciones basales de  $O_2$  superiores al 90% en reposo. Resultó estadísticamente significativo tanto en el análisis univariable (RR 2,93; 1,49 – 5,77 IC 95%,  $p < 0,001$ ), como tras ajustar por las variables significativas en el análisis crudo o por su relevancia clínica (OR 3,42; 1,21 – 9,65 IC 95%,  $p = 0,020$ ). Es evidente que el incremento de la mortalidad en estos pacientes no se debe tanto al soporte adicional de oxígeno, como a que la situación global de estos pacientes es más vulnerable. No se encontraron diferencias en la

necesidad de rehospitalización por IC entre los pacientes que ingresaron por primera vez por IC en relación con el tratamiento con oxígeno.

#### **8.6.9. Modificación del tratamiento al alta**

El 74% de los pacientes vieron modificado su tratamiento médico al alta. Entre los pacientes que ingresaban por primera vez por IC, el porcentaje de pacientes a los que se les modificó el tratamiento fue del 82,9%, mientras que en los que contaban con historia de ingresos previos por IC, el porcentaje se redujo al 63,9% ( $p = 0,018$ ). Los cambios en la prescripción farmacológica resultaron bastante discretos si se analizan las variaciones en la dosis de aquellos medicamentos clásicamente relacionados con el tratamiento de la IC, con la única excepción de los diuréticos de asa.

Los diuréticos de asa (furosemida o torasemida) fueron los fármacos más prescritos en estos pacientes, seguidos de los IECA, betabloqueantes y espironolactona, distribución similar a la que describieron Peltier et al<sup>274</sup> en un estudio prospectivo realizado entre pacientes que ingresaban por primera vez por un episodio de IC descompensada. Al comparar con otras series, el porcentaje de pacientes a los que se les prescribe un IECA, un ARA II, un diurético de asa, digoxina o espironolactona fue ligeramente superior en nuestra muestra<sup>114</sup>. Sin embargo, sólo se recetaron betabloqueantes en el 33,8% de los pacientes, porcentaje inferior al descrito en otros estudios, que suele oscilar entre el 50 y el 70%<sup>5,115,275</sup>.

### **9. Pronóstico: una visión global**

Los aspectos pronósticos relativos a cada una de las variables analizadas se han ido desarrollando de forma transversal a lo largo del desarrollo de la discusión de la Tesis. En este último apartado se trata de resumir y ampliar los principales resultados desde un prisma global.

#### **9.1. Causa de muerte**

Puesto que ninguno de los tratamientos clásicos de la IC que ha demostrado mejorar el pronóstico de la IC con FEVI reducida (FEVI <50%) ha conseguido resultados similares en los pacientes con IC FEP, merece la pena revisar la causa inmediata de la muerte de estos pacientes con vista al futuro diseño de nuevos ensayos destinados a explorar este objetivo.

En un subanálisis del estudio I-PRESERVE<sup>276</sup> (FEP definida como  $\geq 45\%$ ), con un seguimiento medio de 49,5 meses, se observó una tasa de mortalidad anual del 5,2% (edad media 72 años). La causa de muerte fue cardiovascular en el 60% de los casos (26% muerte súbita, 14% IC, 5% IAM, 9% ACV), no cardiovascular en el 30% y no se logró conocer en el 10% de los pacientes. Entre las variables asociadas con mayor mortalidad cardiovascular en el análisis univariable se describieron las siguientes: hospitalización en los 6 meses previos por IC, clínica de angina, menor FEVI, bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma basal y valores superiores de NT proBNP. Las variables asociadas a la mortalidad no cardiovascular fueron la anemia y el filtrado glomerular inferior al rango normal.

En el estudio CHARM<sup>124</sup> (FEVI  $\geq 40\%$ ), con un seguimiento medio de 36,6 meses, la mortalidad cardiovascular global fue del 71% (28% muerte súbita, 21% IC), mientras que la secundaria a una complicación no cardiovascular fue del 29%. El porcentaje de pacientes que fallecieron por una enfermedad no cardiovascular fue del 28% en el PEP-CHF<sup>259</sup>, sin embargo no se desglosaron las características de los pacientes que fallecieron por una complicación cardiovascular. En el estudio DIG-Preserved<sup>277</sup>, la mortalidad por IC fue del 28%.

Fuera de los grandes ensayos clínicos, Hamaguchi et al<sup>278</sup> buscaron la causa de muerte de 2.675 pacientes con IC incluidos en un registro prospectivo realizado en Japón con un seguimiento medio de 2,1 años. De estos, en 323 pacientes estaba disponible la información relativa a la FEVI y a la causa de muerte. Definieron el punto de corte para FEP en el 40%: el 52% de estos 323 pacientes (n = 169). Dividieron la causa de muerte en 9 categorías: muerte súbita, muerte por IC, muerte por IAM, muerte por ACV, muerte secundaria a algún procedimiento terapéutico cardiovascular (perioperatorio o intraoperatorio), muerte por otras causas cardiovasculares (por ejemplo por valvulopatía severa), causa de muerte no cardiovascular y desconocida. La edad media de la muestra fue de 75 años. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos (p = 0,924). En el grupo de IC FEP (FEVI  $\geq 40\%$ ), la causa más frecuente de muerte fue la progresión de IC (37% de los casos), seguida de muerte súbita (23%), no cardiovascular (18%), desconocida en el 14% y secundaria a un IAM en el 2% de los pacientes. En el grupo de pacientes con IC FEP, las variables

asociadas a mortalidad por IC en el análisis multivariable fueron la edad (ajustado por incremento 1 año de edad) y la hemoglobina (descenso 1 g/dl).

En nuestro estudio, la causa más frecuente de muerte fue cardiovascular, por progresión de la IC, en un porcentaje similar a la de los estudios previamente descritos (37,8%), aunque el porcentaje de muertes secundarias a una complicación no cardiovascular (infecciosa o tumoral principalmente) no fue desdeñable (29,4%).

Otro de los sesgos a tener en cuenta en nuestro estudio es que no se logró conocer la causa de muerte en un 32,4% de los casos. Esto responde principalmente al hecho de que los datos de los pacientes que no fallecieron durante un ingreso hospitalario se obtuvieron telefónicamente. Muchos de ellos fallecieron en una residencia geriátrica, con lo que la facilidad para la recogida de los datos era menor, e incluso peor cuanto más tiempo transcurrió desde el ingreso índice (en el 75% de los pacientes que fallecieron en el segundo semestre no se logró conocer la causa de muerte frente a un 18,7% de los que fallecieron en el primer semestre tras el ingreso índice).

## **9.2. Mortalidad durante el ingreso índice**

La mortalidad durante el ingreso índice fue del 5,8%, prácticamente el doble de la descrita en registros de pacientes con IC FEP<sup>5,114</sup>, hallazgo quizá simplemente atribuible a la edad media de la población, muy superior en el caso de nuestro estudio. La causa inmediata de muerte no fue secundaria a una complicación cardiovascular en ninguno de los pacientes. En un subestudio del registro ADHERE<sup>115</sup> (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) se apuntaban la presencia de disnea en reposo, niveles de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl, niveles de urea superiores a 37 mg/dl, natremia inferior a 132 mmol/l, edad superior a 73 años, valores de TA sistólica al ingreso inferior a 125 mmHg, frecuencia cardíaca por encima de 78 lpm o el hecho de no estar recibiendo tratamiento con betabloqueantes, como los factores asociados con mayor fuerza a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IC FEP. En nuestra muestra, con las limitaciones derivadas del tamaño muestral, las dos variables que se asociaron a una mayor mortalidad intrahospitalaria fueron la existencia de disfunción sistólica del VD y el hecho de haber presentado un fracaso renal agudo como complicación durante el ingreso.

Tribouilloy et al<sup>279</sup> analizaron la mortalidad durante el ingreso en 799 pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC con FEVI  $\geq 50\%$  frente a aquellos con FEVI reducida. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con IC FEP fue del 2,2%, significativamente inferior a la de los que presentaban disfunción ventricular (8,2%,  $p = 0,0002$ ). En nuestro estudio, entre los pacientes que ingresaban por primera vez por IC descompensada, no falleció ningún paciente durante el ingreso índice.

### **9.3. Mortalidad por cualquier causa al año**

Los principales determinantes de mortalidad por cualquier causa al año en este trabajo fueron la edad, el tratamiento con OCD y presentar valores elevados de NT proBNP (superiores a 2086 ng/l).

En un estudio retrospectivo de 6.076 pacientes con IC realizado en Minnesota desde 1987 hasta el año 2001, en el que el 47% de los pacientes tenían FEP (FEVI  $\geq 50\%$ ), se observó que la supervivencia era discretamente superior en este grupo de pacientes. En el análisis multivariable se obtuvieron como factores asociados a mortalidad por cualquier causa la edad, las cifras de hemoglobina y creatinina al ingreso y la historia de diabetes<sup>6</sup>.

En el registro EFFECT<sup>275</sup> se recopilaron de forma prospectiva datos procedentes de 9943 pacientes hospitalizados por IC, entre 1999 y 2001, en 103 hospitales canadienses, con un seguimiento de 1 año. Se compararon las características de pacientes con IC en función de la FEVI al alta (FEP definida como  $\geq 50\%$ ). Iban dirigidos a evaluar el impacto pronóstico en la mortalidad del tratamiento médico con IECA, betabloqueantes, digoxina o espirolactona y la mortalidad en este grupo de pacientes. La tasa de mortalidad al año en este registro para el grupo de pacientes con IC FEP fue del 19%, ligeramente inferior al 24% obtenido en nuestra muestra. Los factores que se asociaron con mayor fuerza a un incremento de mortalidad en los pacientes del registro EFFECT fueron la edad, la EPOC y la historia de IAM previo. Existen diferencias reseñables entre este registro y la población de nuestra muestra, principalmente dos: por un lado, definían la IC en base exclusivamente a los criterios de Framingham; por otro, la edad media de los pacientes de este registro era de 75 años. Pese a ello, la distribución de los FRCV y de las diferentes comorbilidades fue similar entre los dos estudios.

El impacto de la edad en la mortalidad parece indiscutible. Mientras que el resto de variables significativas en este aspecto varía en los diferentes estudios publicados, la edad se mantiene como un marcador pronóstico de riesgo<sup>18,280</sup>.

La elevación del NT proBNP en plasma, además de orientar el diagnóstico en estos pacientes, ha demostrado tener un valor pronóstico sólido en diferentes estudios de pacientes con IC FEP, como se ha expuesto previamente<sup>165-167</sup>.

En tercer lugar, el soporte con oxigenoterapia domiciliaria, como reflejo de una peor situación basal marcada por la insuficiencia respiratoria crónica, ha sido otro de los marcadores pronósticos en este trabajo. Hasta la fecha no existen otros estudios que hayan alcanzado una conclusión similar.

#### **9.4. Rehospitalización por insuficiencia cardiaca**

En el análisis de regresión de Cox, sólo la elevación del NT proBNP en plasma se asoció de forma significativa a la rehospitalización por IC en los pacientes sin ingresos previos por este motivo. Este resultado corrobora lo anteriormente expuesto<sup>165-167</sup> y confirma el papel indiscutible del NT proBNP en la estratificación de riesgo de estos pacientes, superior a la de cualquiera del resto de parámetros analíticos o ecocardiográficos.



# LIMITACIONES

## H. LIMITACIONES

Los sesgos inherentes al estudio se han ido detallando a lo largo del texto, si bien las principales limitaciones de este trabajo se consideran a continuación:

1. El reducido tamaño muestral, especialmente en el apartado de pacientes sin historia previa de ingresos por IC, puede interferir en el análisis. Dotar de la suficiente potencia estadística a un trabajo de esta envergadura hacía necesaria una serie de mayores proporciones, inasequible para un único centro investigador. Por este motivo, se optó por crear una muestra más pequeña y llevar a cabo un estudio que generara hipótesis plausibles que puedan ser corroboradas en trabajos posteriores.
2. Los episodios estudiados corresponden exclusivamente a pacientes ingresados en los dos principales servicios receptores de pacientes con IC FEP, Medicina Interna y Cardiología, con el sesgo de selección que podría derivarse de no incluir pacientes más graves, como los ingresados en la Unidad de Cuidados Críticos.
3. Se trata de un estudio observacional de forma que no se realizó una distribución aleatoria para prescribir el tratamiento farmacológico al alta hospitalaria, quedando a criterio del médico responsable del paciente.
4. La recogida de datos durante el periodo de seguimiento se realizó telefónicamente. El hecho de que algunos de los pacientes residieran en centros geriátricos limitó la obtención de datos en lo relativo a la posible modificación de los tratamientos prescritos y a conocer la causa extrahospitalaria de muerte de los pacientes.
5. La causa específica de muerte se recogió del informe de *exitus* de los pacientes. Puede existir confusión entre los términos causa de muerte o modo de muerte, según el criterio del médico responsable de certificar la defunción, que interfiera en la clasificación.



# CONCLUSIONES

## I. CONCLUSIONES

*Para el objetivo: Describir los principales aspectos clínico-epidemiológicos de los pacientes hospitalizados por IC FEP en un centro asistencial nivel 2:*

1. Los pacientes ingresados por IC FEP son predominantemente octogenarios, mujeres, con historia de HTA, anemia y fibrilación auricular e ingresan con más frecuencia en el Servicio de Medicina Interna.
2. El diagnóstico de esta entidad resulta especialmente difícil para el clínico si coexisten otras enfermedades, como la obesidad o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
3. No existe uniformidad en el tratamiento de los pacientes con IC FEP.

*Para el objetivo: Identificar nuevas variables que puedan contribuir al diagnóstico de estos pacientes.*

1. El valor predictivo positivo de un electrocardiograma alterado es superior al 95% para el diagnóstico IC FEP en pacientes hospitalizados que cumplen los criterios de Paulus.
2. En los pacientes hospitalizados por IC FEP es frecuente encontrar valores plasmáticos de NT proBNP muy superiores a los propuestos por las Guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas como punto de corte para el diagnóstico.

*Para el objetivo: Estudiar los factores clínico-epidemiológicos relacionados con la mortalidad.*

1. La hipoalbuminemia como signo de IC derecha se asocia a mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por IC FEP.
2. La determinación del antígeno carbohidrato CA 125 en pacientes hospitalizados por IC FEP puede contribuir a estratificar el riesgo en estos pacientes, especialmente en los varones y en los mayores de 80 años.
3. Determinados signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar severa, como la disfunción sistólica del ventrículo derecho y el índice de excentricidad en sístole superior a 1, se relacionan con un incremento de la mortalidad de los pacientes hospitalizados por IC FEP.
4. La insuficiencia mitral funcional es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados por IC FEP, probablemente secundaria a una disminución relativa del gasto cardiaco. Su papel en el diagnóstico y pronóstico de la IC FEP ha de ser validado en estudios con un mayor tamaño muestral.
5. Los principales factores determinantes de mal pronóstico en el análisis multivariable en relación con la mortalidad por cualquier causa al año son la edad superior a 80 años, presentar valores elevados de NT proBNP y el uso de oxigenoterapia domiciliaria crónica.

*Para el objetivo: Evaluar los factores relacionados con la rehospitalización por IC FEP en pacientes sin historia de ingresos previos por IC.*

1. El principal factor determinante de rehospitalización por IC en los pacientes que ingresan por primera vez por esta causa es la elevación plasmática del NT proBNP en plasma.



# **ANEXOS**

1. ANEXO I. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

**MODELO DE EVALUACIÓN ÉTICA. INFORME DEL COMITÉ  
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Dña. María Velasco Arribas, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de para que se realice el estudio titulado "**Registro de pacientes con insuficiencia cardiaca**" considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

El Investigador se compromete a responder a los informes de seguimiento que desde el CEIC se les requiera

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón por la **Dra. Elena Batlle López** y **Dña. Paula Martínez Santos** como investigadoras principales.

Lo que firmo en Alcorcón, a 1 de febrero de 2013.



Fdo.: Dra. María Velasco Arribas  
Secretaria del CEIC del HUFA

## **2. ANEXO II. Información para el paciente y consentimiento informado**

### **¿QUÉ ES LA INSUFICIENCIA CARDIACA?**

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad en la cual el corazón no funciona con normalidad. Al no poder bombear adecuadamente la sangre, ésta se acumula en ciertas partes del cuerpo (piernas, pulmones); al mismo tiempo otros órganos (cerebro, riñones) reciben menor cantidad de sangre de lo normal por lo que funcionan peor.

Las posibles causas de insuficiencia cardiaca son, entre otras muchas, la cardiopatía isquémica, el consumo excesivo de alcohol, la tensión arterial alta durante muchos años, la diabetes, enfermedades de las válvulas del corazón, enfermedades pulmonares o una infección. En algunos casos la causa es desconocida.

Los síntomas más frecuentes pueden aparecer de forma brusca o progresiva y son la dificultad para respirar, cansancio, debilidad, aumento de edemas (hinchazón), mareos, aumento de tos por la noche, imposibilidad de dormir en horizontal por sensación de falta de aire, etc.

### **¿EN QUÉ CONSISTE ESTE ESTUDIO?**

Consiste en realizar un registro de pacientes con insuficiencia cardiaca en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, que va a incluir a pacientes que precisen un ingreso hospitalario.

El objetivo es conocer mejor las características reales de la práctica clínica diaria de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Se le realizarán todas las pruebas que sean necesarias para llegar al diagnóstico de la enfermedad que padece y procurarle un tratamiento. Las pruebas que se le realicen serán las que recomienda la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y manejo de su enfermedad, que se realizan a diario en pacientes que ingresan en el hospital con diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Cabe la posibilidad de que se le realice una llamada telefónica a su domicilio, una vez que reciba el alta hospitalaria para realizarle una serie de preguntas relacionadas con su evolución clínica.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos personales y su anonimato. Los datos médicos recogidos en este estudio (datos clínicos de la evolución de su enfermedad durante el seguimiento, datos procedentes de las pruebas diagnósticas que se realicen y datos epidemiológicos, como la edad o el sexo) podrán ser publicados para profundizar en la investigación sobre la insuficiencia cardiaca. Salvo que sea requerido por ley, únicamente su médico o colaboradores tendrán acceso a su historial clínico. Puede realizar todas las preguntas que considere necesarias relativas al estudio al médico que le propone la inclusión en el mismo, que se las responderá. Además el médico se compromete a proporcionarle información de todos los datos relevantes que puedan aparecer a lo largo del estudio y que puedan interferir en su continuación en el mismo.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos del paciente), he sido informado de forma clara y comprensiva sobre el Registro de pacientes con Insuficiencia Cardiaca por el Dr / Dra \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos, nº colegiado).

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Podré ejercer el derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de mis datos comunicándoselo a los médicos responsables del estudio.

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio. Presto además libremente mi conformidad para que se recoja, almacene y analice mi información, incluyendo datos sobre mi salud para el propósito de este estudio, aceptando también que sea utilizada para futura investigación médica relacionada con mi enfermedad, pero en ellos no se me identificará personalmente.

Por esto autorizo al investigador a que utilice la información médica necesaria recogida en el estudio para que pueda ser procesada, sin que se revele mi identidad.

Fecha y lugar:

Firma del paciente:

Firma del médico:

### **3. ANEXO III. Diferencias en función del sexo en IC FEP.**

Clásicamente, se describe que la IC FEP es más frecuente entre mujeres con HTA, obesidad y antecedentes de fibrilación auricular. En nuestro estudio, se cumplen dos de estas cuatro aseveraciones. A continuación, se analizan las diferencias clínicas que existen entre hombres y mujeres con IC FEP (Tabla 41):

Los hombres fueron discretamente más jóvenes que las mujeres, sin que alcanzara la significación estadística ( $p = 0,271$ ), residían habitualmente en el domicilio familiar, a diferencia de las mujeres ( $p = 0,025$ ) y eran menos dependientes para las actividades de la vida diaria ( $p = 0,038$ ). No se observaron diferencias en cuanto al Servicio de ingreso entre ambos grupos.

La HTA fue una de las enfermedades más frecuentes entre las analizadas, si bien no se encontraron diferencias en la distribución de ninguno de los FRCV clásicos entre ambos sexos, a excepción del tabaquismo, más frecuente entre los hombres ( $p < 0,0001$ ). El 53,8% de los enfermos estaba diagnosticado de fibrilación auricular: en general, fue más frecuente entre las mujeres, aunque sólo se demostró una diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes en fibrilación auricular permanente ( $p = 0,045$ ).

Entre las patologías no cardiológicas, tanto la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como la enfermedad renal crónica fueron más frecuentes en el grupo de los hombres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de comorbilidades analizadas: demencia, SAHS, anemia, tromboembolismo pulmonar.

Con respecto a la situación clínica al ingreso, cabe resaltar que los hombres referían con más frecuencia disnea paroxística nocturna que las mujeres ( $p < 0,0001$ ). No se encontraron diferencias entre el resto de variables analizadas relacionadas con la clínica o el factor precipitante de la IC entre ambos grupos.

En cuanto a las pruebas complementarias solicitadas durante el ingreso hospitalario, se observó que a los hombres se les indicó con más frecuencia la realización de un cateterismo cardiaco, en el límite de la significación estadística ( $p = 0,058$ ). Entre los valores de los análisis de sangre recibidos, se observan mayores

niveles de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos entre las mujeres. Por otro lado, entre los parámetros ecocardiográficos obtenidos, el volumen telediastólico de VI ajustado a superficie corporal fue menor en las mujeres. La relación E/e' obtenida con el Doppler tisular en el anillo mitral septal fue significativamente superior entre las mujeres.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en lo relativo a la estancia hospitalaria, las complicaciones durante el ingreso, el tratamiento farmacológico al alta o la mortalidad / reingresos por IC o por una complicación no cardiovascular durante el seguimiento.

**Tabla 41. Resumen de las principales diferencias entre pacientes con IC FEP en función del sexo.**

FRCV	Global n = 154 (%)	Hombres n = 57 (%)	Mujeres n = 97 (%)	p
Edad*	81 (9)	79 (9)	83 (8)	0,271
HTA	134 (87)	49 (36,6)	85 (63,4)	0,767
Dislipemia	68 (44,1)	31 (45,6)	37 (54,4)	0,050
<i>Diabetes mellitus</i>	58 (37,6)	25 (43,1)	33 (56,9)	0,224
Obesidad	66 (42,8)	26 (39,4)	40 (60,6)	0,596
Tabaquismo activo	9 (5,8)	8 (88,9)	1 (11,1)	<0,001
Extabaquismo	27 (17,5)	23 (85,2)	4 (14,8)	<0,001
EPOC	54 (35)	28 (51,9)	26 (48,1)	0,005
Anemia	82 (53,2)	25 (30,5)	57 (69,5)	0,073
SAHS	17 (11)	7 (41,2)	10 (58,8)	0,706
ERC	34 (22)	18 (52,9)	16 (47,1)	0,029
Demencia	24 (15,6)	6 (25)	18 (75)	0,185
Embolia pulmón	6 (3,9)	-	6 (100)	0,085
ACV	31 (20,1)	9 (29,0)	22 (71,0)	0,303
EVP	11 (7,1)	6 (54,5)	5 (45,5)	0,211
DM con afectación órgano diana	36 (23,3)	13 (36,1)	23 (63,9)	0,898
Fibrilación auricular	83 (53,9)	31 (54,4)	52 (53,6)	0,926
FA paroxística	17 (20,5)	3 (17,6)	14 (82,4)	0,060
FA persistente	4 (4,8)	1 (25,0)	3 (75,0)	1,000
FA permanente	62 (74,7)	27 (43,5)	35 (56,5)	0,045
Charlson ≥ 4	132 (85,7)	47 (35,6)	85 (64,4)	0,376
Charlson abreviado > 3	107 (69,5)	37 (34,6)	70 (65,4)	0,345
Miocardiopatía hipertensiva	49 (31,8)	14 (28,6)	35 (71,4)	0,138
Cardiopatía isquémica crónica	23 (14,9)	10 (43,5)	13 (56,5)	0,486

Criterios de Framingham				
Disnea paroxística nocturna	23 (21,9)	16 (69,6)	7 (30,4)	<0,0001
Ingurgitación yugular	49 (45,0)	20 (40,8)	29 (59,2)	0,533
Cardiomegalia	127 (84,1)	48 (37,8)	79 (62,2)	0,678
Reflujo hepatoyugular	1 (8,3)	-	1 (100)	1,000
Edema agudo de pulmón	16 (10,4)	3 (18,8)	13 (81,3)	0,110
Crepitantes	104 (67,5)	43 (41,3)	61 (58,7)	0,108
Tercer ruido	2 (1,5)	2 (100)	-	0,128
Pérdida de peso	1 (0,6)	1 (100)	-	0,422
Edemas	117 (77,5)	45 (38,5)	72 (61,5)	0,516
Tos decúbito	44 (28,8)	18 (40,9)	26 (59,1)	0,553
Disnea	150 (97,4)	55 (36,7)	95 (63,3)	0,627
Derrame pleural	74 (48,7)	29 (39,2)	45 (60,8)	0,559
Taquicardia (>120 lpm)	28 (18,2)	11 (39,3)	17 (60,7)	0,783
Hepatomegalia	5 (3,5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0,062
Factor precipitante				
Infección	82 (53,2)	32 (39,0)	50 (61,0)	0,581
FA rápida	30 (19,5)	12 (40)	18 (60)	0,706
Síndrome coronario agudo	4 (2,6)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,627
Análisis de sangre				
Creatinina (mg/dl)	1,32 (0,84)	1,43 (0,59)	1,25 (0,96)	0,204
FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	49,3 (13,2)	49,8 (12,9)	48,8 (13,8)	0,651
Urea (mg/dl)	57 (28)	60 (26)	55 (29)	0,392
Na (mmol/l)	137 (5)	138 (4)	136 (5)	0,240
Hb (g/dl)	12,2 (2)	12,4 (2)	12,1 (2)	0,333
Fe (mcg/dl)	45,7 (25,8)	47,4 (21,4)	44,6 (28,1)	0,547
Ferritina* (ng/ml)	97,5 (163)	144 (259)	95,5 (179)	0,442
Transferrina (ng/ml)	227 (55)	224 (55)	229 (55)	0,618
NT proBNP* (ng/l)	1965 (4016)	2301 (3961)	1798 (3751)	0,346

Análisis de sangre				
CA 125* (U/ml)	28,9 (65,2)	19,9 (67,5)	31,8 (54,9)	0,497
Colesterol total (mg/dl)	157 (37)	148 (41)	162 (34)	0,029
Col HDL (mg/dl)	39 (12)	36 (11)	41 (12)	0,019
Col LDL (mg/dl)	95 (31)	92 (32)	97 (30)	0,416
Triglicéridos (mg/dl)	108 (44)	97 (35)	115 (47)	0,022
Albúmina (g/dl)	3,7 (0,4)	3,8 (0,5)	3,7 (0,4)	0,414
% Hb glicada (si DM)	6,6 (1,3)	6,6 (1,1)	6,7 (6,2)	0,793
Valores ecocardiográficos				
VTDVI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	37 (16)	41 (18)	35 (15)	0,044
Masa VI/SC (g/m <sup>2</sup> )	123 (38)	124 (36)	122 (40)	0,808
Volumen AI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	52 (31)	53 (35)	51 (29)	0,757
FEVI Simpson	65 (8)	65 (7)	64 (8)	0,540
Onda E (cm/s)	103 (37)	102 (32)	105 (39)	0,647
Onda E' septal (cm/s)	6,6 (2,1)	7,1 (2,2)	6,4 (2,0)	0,084
E/e' septal	16,6 (7,4)	14,9 (5,9)	17,7 (8,0)	0,027
E/e' lateral	13,3 (5,7)	12,9 (5,3)	13,5 (5,9)	0,628
TAPSE (mm)	20,5 (4,5)	21,4 (5,1)	20,0 (4,0)	0,070
PSAP (mmHg)	57 (16)	57 (13)	57 (17)	0,963
Complicaciones / estudios realizados durante el ingreso				
HTP severa	76 (65,5)	28 (36,8)	48 (63,2)	0,642
Fracaso renal agudo	48 (31,2)	19 (39,6)	29 (60,4)	0,657
Infección nosocomial	23 (14,9)	9 (39,1)	14 (60,9)	0,820
Coronariografía	9 (5,8)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,058
Días de ingreso*	6 (4)	6 (4)	5 (5)	0,485
Tratamiento al alta				
IECA	81 (55,9)	27 (33,3)	54 (66,7)	0,302
ARA II	36 (24,8)	16 (44,4)	20 (55,6)	0,303
Beta-bloqueantes	49 (33,8)	21 (42,9)	28 (57,1)	0,318
Espironolactona	40 (27,6)	17 (42,5)	23 (57,5)	0,419
Eplerenona	2 (1,4)	2 (100)	-	0,137
Diurético de asa	137 (94,5)	50 (36,5)	87 (63,5)	0,443
Digoxina	42 (29,0)	12 (28,6)	30 (71,4)	0,168

Tratamiento al alta				
Hierro	23 (15,9)	7 (30,4)	16 (69,6)	0,462
Estatinas	60 (41,4)	27 (45,0)	33 (55,0)	0,104
Nitratos	16 (11,0)	6 (37,5)	10 (62,5)	0,982
Diltiazem	16 (11,0)	7 (43,8)	9 (56,3)	0,568
Anticoagulación (si indicación)	80 (86)	33 (41,3)	47 (58,8)	0,850
Oxigenoterapia domiciliaria	50 (34,5)	14 (28,0)	36 (72,0)	0,095
Seguimiento				
Ingresos por IC	48 (33,1)	16 (33,3)	32 (66,7)	0,494
Ingresos no CV	30 (20,7)	12 (40,0)	18 (60,0)	0,726
Mortalidad	37 (24,0)	12 (32,4)	25 (67,6)	0,508

ACV: Accidente cerebrovascular; AI: Aurícula izquierda; Col: Colesterol; CV: Cardiovascular; DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; EVP: Enfermedad vascular periférica; FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: Filtrado glomerular; Hb: Hemoglobina; HTA: Hipertensión arterial; HTP Hipertensión pulmonar; IC: Insuficiencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; SAHS: Síndrome apnea-hipopnea del sueño; SC: superficie corporal; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; VD: Ventrículo derecho; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

En el análisis univariado de la mortalidad por cualquier causa, tras analizar las principales variables demográficas y clínicas de los pacientes se encontraron las siguientes diferencias entre ambos sexos (Tablas 42 y 43):

**Tabla 42. Análisis univariado de mortalidad por cualquier causa entre varones**

Hombre	RR	IC 95	p
DAVD	2,98	1,16 – 7,65	0,027
Obesidad	0,23	0,05 – 0,99	0,023
FRA durante el ingreso	2,80	1,02 – 7,66	0,039
Disfunción sistólica VD	3,38	1,31 – 8,72	0,012
Tratamiento OCD	3,57	1,11 – 11,45	0,026
Edad >80 años	14,08	1,94 – 101,89	<0,0001
NT proBNP>2086ng/l	3,96	0,96 – 16,34	0,028
CA 125 >31 UI/l	4,72	1,09 – 20,37	0,017

DAVD: Dependientes para las actividades básicas de la vida diaria; OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria; VD: Ventrículo derecho.

**Tabla 43. Análisis univariado de mortalidad por cualquier causa entre mujeres**

Mujer	RR	IC 95	p
Anemia	5,14	1,65 – 16,03	0,001
Insuficiencia respiratoria al ingreso	2,46	0,92 – 6,57	0,051
Edema agudo pulmón al ingreso	2,23	1,12 – 4,46	0,040
FRA durante el ingreso	2,54	1,32 – 4,88	0,005
Disfunción sistólica VD	3,30	1,71 – 6,34	<0,0001
Tratamiento OCD	2,61	1,14 – 6,01	0,018
Edad >80 años	3,12	1,01 – 9,63	0,023
NT proBNP>2086ng/l	3,96	0,96 – 16,34	0,028

FRA: Fracaso renal agudo; OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria; VD: Ventrículo derecho.

En la Tabla 44 se recogen los factores asociados a mayor mortalidad en mujeres en el análisis multivariable:

**Tabla 44. Análisis multivariable: mortalidad en mujeres**

Variable	OR	IC 95	p
NT proBNP>2086ng/l	5,46	1,65 – 18,10	0,005
Disfunción sistólica VD	4,00	1,21 – 13,14	0,022
Anemia	4,87	1,19 – 19,91	0,027

VD: Ventrículo derecho.

Por su parte, entre los hombres, en el análisis multivariable se mantenía la diferencia en relación con la mortalidad para dos variables: el tratamiento crónico con oxigenoterapia y, en el límite de la significación estadística, cuando los valores de CA 125 eran superiores a 31 UI/l en el análisis realizado durante el ingreso.

**Tabla 45. Análisis multivariable: mortalidad en varones**

Variable	OR	IC 95	p
Tratamiento OCD	7,06	1,19 – 41,66	0,031
CA 125 >31 UI/ml	6,53	1,00 – 42,56	0,050

OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Entre los 80 pacientes que ingresaban por primera vez por IC FEP, 10 de los 33 hombres (30,3%) y 10 de las 47 mujeres (21,3%) reingresaron por IC durante el año de seguimiento.

La única variable asociada a mayor número de reingresos por IC en los varones fue la determinación plasmática de NT proBNP superior a 2086 ng/l, mientras que para las mujeres fueron la historia de dislipemia o diabetes mellitus, presentar una frecuencia cardiaca en reposo superior a 100 lpm y estar en tratamiento crónico con OCD (Tablas 46 y 47).

**Tabla 46. Análisis univariado de rehospitalización por IC en varones.**

Hombre	HR	IC 95	p
NT proBNP>2086ng/l	4,28	1,09 – 16,82	0,013

**Tabla 47. Análisis univariado de rehospitalización por IC en mujeres.**

Mujer	HR	IC 95	p
Dislipemia	4,17	0,98 – 17,61	0,027
Diabetes mellitus	3,27	1,15 – 9,25	0,025
Taquicardia al ingreso	4,11	1,22 – 13,87	0,012
Tratamiento OCD	2,91	1,01 – 8,35	0,046

OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Dado que el número de eventos en cada grupo es inferior a 10, no resulta posible realizar un análisis de regresión de Cox al no poder introducir más de una variable en el multivariado.

Entre estos pacientes, 3 hombres y 6 mujeres fallecieron durante el seguimiento. El tamaño muestral limita el análisis diferencial de la mortalidad entre sexos en este grupo de pacientes.

#### 4. ANEXO IV. IC FEP en pacientes octogenarios

El 60,4% de los pacientes tenía más de 80 años. El 34% de estos pacientes residía de forma habitual en un centro geriátrico. El porcentaje de mujeres en este grupo resultó superior al de los más jóvenes ( $p = 0,001$ ). Entre los FRCV clásicos se observó que, tanto la obesidad como la diabetes, eran más frecuentes en los menores de 80 años. Por otro lado, patologías como la miocardiopatía hipertensiva, la demencia o la anemia y, de forma global, una mayor comorbilidad estimada por el índice de Charlson abreviado (excluyendo la edad), fueron más frecuentes entre los más ancianos (Tabla 48).

**Tabla 48. Resumen de las principales diferencias entre los pacientes con IC FEP en función de la edad.**

	Global n = 154 (%)	Edad <80 años n = 61 (%)	Edad ≥80 años n = 93 (%)	p
Mujer	97 (63)	29 (29,9)	68 (70,1)	0,001
HTA	134 (87)	51 (38,1)	83 (61,9)	0,308
Dislipemia	68 (44,1)	34 (50,0)	34 (50,0)	0,019
<i>Diabetes mellitus</i>	58 (37,6)	30 (51,7)	28 (48,3)	0,017
Obesidad	66 (42,8)	37 (56,1)	29 (43,9)	<0,0001
Tabaquismo activo	9 (5,8)	5 (55,6)	4 (44,4)	0,190
EPOC	54 (35)	25 (46,3)	29 (53,7)	0,213
Anemia	82 (53,2)	25 (30,5)	57 (69,5)	0,014
SAHS	17 (11)	10 (58,8)	7 (41,2)	0,086
ERC	34 (22)	15 (44,1)	19 (55,9)	0,543
Demencia	24 (15,6)	4 (16,7)	20 (83,3)	0,012
Embolia pulmón	6 (3,9)	3 (33,3)	6 (66,7)	0,692
ACV	31 (20,1)	10 (32,3)	21 (67,7)	0,349
EVP	11 (7,1)	3 (27,3)	8 (72,7)	0,365
DM con afectación órgano diana	36 (23,3)	18 (50,0)	18 (50,0)	0,145
Fibrilación auricular	83 (53,9)	37 (37,4)	62 (62,6)	0,446
FA paroxística	17 (20,5)	6 (35,3)	11 (64,7)	0,844
FA persistente	4 (4,8)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,144
FA permanente	62 (74,7)	22 (35,5)	40 (64,5)	0,546
Charlson ≥ 4	132 (85,7)	43 (32,6)	89 (67,4)	<0,0001
Charlson abreviado > 3	107 (69,5)	13 (27,7)	34 (72,3)	0,044
Miocardiopatía hipertensiva	49 (31,8)	30 (30,3)	69 (69,7)	0,002
Cardiopatía isquémica crónica	23 (14,9)	9 (39,1)	14 (60,9)	0,959

Criterios de Framingham				
Disnea paroxística nocturna	23 (21,9)	12 (52,2)	11 (47,8)	0,549
Ingurgitación yugular	49 (45,0)	20 (40,8)	29 (59,2)	0,661
Cardiomegalia	127 (84,1)	53 (41,7)	74 (58,3)	0,249
Reflujo hepatoyugular	1 (8,3)	-	1 (100)	0,417
Edema agudo de pulmón	16 (10,4)	5 (31,3)	11 (68,8)	0,470
Crepitantes	104 (67,5)	39 (37,5)	65 (62,5)	0,440
Tercer ruido	2 (1,5)	2 (100)	-	0,174
Pérdida de peso	1 (0,6)	1 (100)	-	0,454
Edemas	117 (77,5)	48 (41,0)	69 (59,0)	0,362
Tos decúbite	44 (28,8)	16 (36,4)	28 (63,6)	0,574
Disnea	150 (97,4)	59 (39,3)	91 (60,7)	0,667
Derrame pleural	74 (48,7)	23 (31,1)	51 (68,9)	0,039
Taquicardia (>120 lpm)	28 (18,2)	13 (46,4)	15 (53,6)	0,415
Hepatomegalia	5 (3,5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0,159
Factor precipitante				
Infección	82 (53,2)	28 (34,1)	54 (65,9)	0,139
FA rápida	30 (19,5)	14 (46,7)	16 (53,3)	0,379
Síndrome coronario agudo	4 (2,6)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,667
Análisis de sangre				
Creatinina (mg/dl)	1,32 (0,84)	1,22 (0,4)	1,38 (1,0)	0,248
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	49,3 (13,2)	51,9 (10,9)	47,3 (14,6)	0,289
Urea (mg/dl)	57 (28)	54,3 (27,1)	29,4 (29,4)	0,289
Na (mmol/l)	137 (5)	137,6 (4,4)	136,9 (5,5)	0,418
Hb (g/dl)	12,2 (2)	13,0 (3,1)	11 ,7 (1,6)	<b>0,001</b>
Fe (mcg/dl)	45,7 (25,8)	46 (21)	45 (28)	0,745
Ferritina* (ng/ml)	97,5 (163)	88 (157)	127 (172)	0,183
Transferrina (ng/ml)	227 (55)	242 (55)	218 (53)	<b>0,014</b>
NT proBNP* (ng/l)	1965 (4016)	1372 (3495)	2577 (5238)	0,187
CA 125* (U/ml)	28,9 (65,2)	16 (27)	37 (73)	<b>0,045</b>
Colesterol total (mg/dl)	157 (37)	155 (39)	158 (36)	0,640
Col HDL (mg/dl)	39 (12)	40 (12)	38 (12)	0,489
Col LDL (mg/dl)	95 (31)	92 (32)	98 (30)	0,253
Triglicéridos (mg/dl)	108 (44)	107 (41)	109 (46)	0,851
Albúmina (g/dl)	3,7 (0,4)	3,9 (0,4)	3,6 (0,4)	<b>&lt;0,0001</b>
% Hb glicada (si DM)	6,6 (1,3)	6,3 (1,3)	5,7 (0,9)	<b>0,018</b>

Ecocardiografía				
VTDVI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	37 (16)	43,0 (20,4)	33 (12,7)	<b>0,001</b>
Masa VI/SC (g/m <sup>2</sup> )	123 (38)	121,1 (44,9)	124,3 (34,3)	0,633
Volumen AI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	52 (31)	53,0 (35,4)	51,8 (28,3)	0,856
FEVI Simpson	65 (8)	64,5 (7,9)	65,3 (7,8)	0,561
Onda E (cm/s)	103 (37)	106 (36)	102 (37)	0,494
Onda E' septal (cm/s)	6,6 (2,1)	6,8 (2,0)	6,5 (2,1)	0,339
E/e' septal	16,6 (7,4)	15,9 (6,5)	17,1 (7,8)	0,348
E/e' lateral	13,3 (5,7)	13,3 (6,0)	13,3 (5,5)	0,974
TAPSE (mm)	20,5 (4,5)	22 (3)	19 (4)	<0,0001
PSAP (mmHg)	57 (16)	53 (12)	59 (18)	0,055
Eventos / complicaciones				
HTP severa	76 (65,5)	12 (30,0)	28 (70,0)	0,159
Disfunción VD	40 (25,9)	6 (15,0)	34 (85,0)	<0,0001
Fracaso renal agudo	48 (31,2)	15 (31,3)	33 (68,8)	0,153
Infección nosocomial	23 (14,9)	6 (26,1)	17 (73,9)	0,150
Coronariografía	9 (5,8)	7 (77,8)	2 (22,2)	0,016
Días de ingreso*	6 (4)	5 (5)	6 (4)	0,831
Tratamiento al alta				
IECA	81 (55,9)	33 (40,7)	48 (59,3)	0,861
ARA II	36 (24,8)	18 (50,0)	18 (50,0)	0,226
Beta-bloqueantes	49 (33,8)	25 (51,0)	24 (49,0)	0,092
Espironolactona	40 (27,6)	26 (65,0)	14 (35,0)	<b>&lt;0,0001</b>
Eplerenona	2 (1,4)	2 (100)	-	0,179
Diurético de asa	137 (94,5)	54 (39,4)	83 (60,6)	<b>0,047</b>
Digoxina	42 (29,0)	14 (33,3)	28 (66,7)	0,209
Hierro	23 (15,9)	11 (47,8)	12 (52,2)	0,494
Estatinas	60 (41,4)	32 (53,3)	28 (46,7)	<b>0,014</b>
Nitratos	16 (11,0)	6 (37,5)	10 (62,5)	0,738
Diltiazem	16 (11,0)	7 (43,8)	9 (56,3)	0,838
Anticoagulación (si indicación)	80 (86)	35 (43,8)	45 (56,3)	0,053
Oxigenoterapia domiciliaria	50 (34,5)	13 (26,0)	37 (74,0)	<b>0,006</b>

ACV: Accidente cerebrovascular; AI: Aurícula izquierda; Col: Colesterol; CV: Cardiovascular; DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; EVP: Enfermedad vascular periférica; FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HB: Hemoglobina; HTA: Hipertensión arterial; HTP Hipertensión pulmonar; IC: Insuficiencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; SAHS: Síndrome apnea-hipopnea del sueño; SC: superficie corporal; VD: Ventrículo derecho; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

El volumen telediastólico fue menor en los pacientes octogenarios ( $p = 0,001$ ). También se encontró disfunción sistólica del VD con más frecuencia en este grupo ( $p < 0,0001$ ). En cuanto al tratamiento al alta en estos pacientes, se les prescribió con menos frecuencia un antagonista de la aldosterona (espironolactona) o estatinas que a pacientes más jóvenes. Sin embargo, el porcentaje de pacientes ancianos a los que se les indicaba tratamiento con un diurético de asa o con soporte de oxígeno crónico era mayor que en los menores de 80 años (Tabla 48).

La mortalidad fue superior entre los mayores de 80 años. En el análisis univariado, la anemia, la disfunción sistólica del VD, sufrir un fracaso renal agudo durante el ingreso, valores superiores de CA 125 y la duración del complejo QRS  $\geq 120$  ms se asociaron a un incremento de riesgo de mortalidad por cualquier causa al año (Tabla 49).

**Tabla 49. Análisis univariado de mortalidad en pacientes octogenarios**

	RR	IC 95	p
Anemia	1,97	1,00 – 3,88	0,034
Disfunción VD	2,08	1,21 – 3,57	0,008
FRA durante el ingreso	2,18	1,27 – 3,73	0,004
Tratamiento OCD	2,75	1,33 – 5,67	0,003
CA 125 >31 UI/ml	1,99	0,95 – 4,16	0,003
QRS >120 ms	2,18	1,22 – 3,91	0,020

FRA: Fracaso renal agudo; OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria; VD: Ventrículo derecho.

En el análisis multivariable los dos factores determinantes de mal pronóstico en estos pacientes fueron el tratamiento crónico con OCD y la duración del QRS superior a 120 ms (Tabla 50).

**Tabla 50. Análisis multivariable: mortalidad en pacientes octogenarios.**

Variable	OR	IC 95	p
Tratamiento OCD	3,67	1,18 – 11,42	0,024
CA 125 >31 UI/ml	4,32	1,10 – 16,94	0,036

OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Entre los pacientes en los que se trataba del primer ingreso por IC descompensada, el 47,5% (38 pacientes) tenían más de 80 años. Las principales variables relacionadas con la rehospitalización por IC se recogen en la Tabla 51.

**Tabla 51. Análisis univariado de rehospitalización por IC en pacientes octogenarios**

	HR	IC 95	p
Enfermedad renal crónica	2,95	1,12 – 7,73	0,040
NT proBNP >1022ng/l	3,34	1,23 – 9,07	0,008

## 5. ANEXO V. Diferencias en función del Servicio de ingreso

Los pacientes ingresados en Medicina Interna eran significativamente más mayores, institucionalizados y dependientes para las AVD. El porcentaje de pacientes que ingresaban por primera vez por IC también fue superior entre los que ingresaban en Medicina Interna. La comorbilidad de los pacientes ingresados en Medicina Interna fue mayor (Tabla 52).

**Tabla 52. Diferencias entre los pacientes en función de la Unidad Médica**

Variable	Medicina Interna n = 124 (%)	Cardiología n = 44 (%)	p
Edad*	82,8 (8,6)	75,3 (7,6)	<b>&lt;0,0001</b>
Sexo	80 (82,5)	17 (17,5)	0,424
Institucionalizado	33 (97,1)	1 (2,9)	<b>&lt;0,0001</b>
Dependiente para actividades de la vida diaria	44 (97,8)	1 (2,2)	<b>&lt;0,0001</b>
Primer ingreso	56 (68,3)	26 (31,7)	<b>&lt;0,0001</b>
IMC*	29,8 (6,5)	30,0 (4,7)	0,883
HTA	109 (81,3)	25 (18,7)	0,504
DM tipo 2	49 (84,5)	9 (15,5)	0,334
Dislipemia	53 (77,9)	15 (22,1)	0,473
EPOC	46 (85,2)	8 (14,8)	0,283
Anemia	71 (86,6)	11 (13,4)	0,043
Demencia	23 (95,8)	1 (4,2)	<b>0,039</b>
ACV previo	29 (93,5)	2 (6,5)	<b>0,040</b>
Fibrilación auricular	76 (76,8)	23 (23,2)	0,115
Enfermedad renal crónica	28 (82,4)	6 (17,6)	0,760
SAHS	15 (88,2)	2 (11,8)	0,394
Embolia pulmonar	5 (83,3)	1 (16,7)	1,000
Charlson ajustado edad*	7,3 (2,2)	5,1 (1,9)	<b>&lt;0,0001</b>
Charlson abreviado*	2,2 (1,2)	1,2 (0,8)	<b>&lt;0,0001</b>

\*Datos expresados en media (desviación estándar, DE). ACV: Accidente cerebrovascular; DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; EVP: Enfermedad vascular periférica; FA: Fibrilación auricular; HTA: Hipertensión arterial; IMC: Índice de masa corporal; SAHS: Síndrome apnea-hipopnea del sueño.

Entre los pacientes que ingresaron en Medicina Interna, los factores que precipitaron la descompensación de la IC fueron la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida y las infecciones. En cambio, entre los pacientes que ingresaron en Cardiología fue más frecuente que el factor precipitante fuera una bradiarritmia o un síndrome coronario agudo (Tabla 53).

**Tabla 53. Factor precipitante de IC: diferencias entre Unidades Médicas**

Factor precipitante	Medicina Interna n = 124 (%)	Cardiología n = 44 (%)	p
Infección	79 (96,3)	3 (3,7)	<0,0001
Fibrilación auricular rápida	17 (56,7)	13 (43,3)	<0,0001
Taquicardia supraventricular	2 (66,7)	1 (33,3)	0,480
Síndrome coronario agudo	1 (25)	3 (75)	0,024
Bradiarritmia	-	2 (100)	0,037
Anemia	3 (100)	-	1,000
Fármacos (incumplimiento, modificación, AINES)	8 (72,7)	3 (27,3)	0,498

AINES: Antinflamatorios no esteroideos.

Los pacientes que ingresaron en Medicina Interna presentaron con más frecuencia insuficiencia respiratoria basal y una frecuencia cardiaca en reposo superior a 100 latidos por minuto a su llegada a Urgencias. De igual forma, fue más frecuente entre estos pacientes que se complicaran con fracaso renal agudo durante el ingreso (Tabla 54).

La duración del ingreso fue significativamente inferior entre los pacientes ingresados en Cardiología (mediana 4 días, RIQ 3, frente a 6 días, RIQ 4, en Medicina Interna, p 0,028).

El tiempo medio hasta la realización del ecocardiograma fue de 0,9 días (DE 1) en Cardiología y de 1,7 días (DE 1) en Medicina Interna, p = 0,003. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con furosemida intravenosa antes de la realización del ecocardiograma.

**Tabla 54. Situación clínica al ingreso: diferencias entre Unidades Médicas**

Variable	Medicina Interna n = 124 (%)	Cardiología n = 44 (%)	p
Edema agudo de pulmón	10 (71,4)	4 (28,6)	0,368
Insuficiencia respiratoria al ingreso	93 (90,3)	10 (9,7)	<0,0001
Taquicardia al ingreso	35 (70)	15 (30)	0,022
Hipotensión arterial al ingreso	12 (80)	3 (20)	0,957
Hiponatremia al ingreso	40 (85,1)	7 (14,9)	0,341
Fracaso renal agudo durante ingreso	45 (93,8)	3 (6,3)	0,005
Hiperpotasemia durante ingreso	5 (100)	-	0,264

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables analíticas y ecocardiográficas entre ambos grupos, a excepción de la FEVI, discretamente inferior en los pacientes ingresados en Cardiología (Tabla 55).

**Tabla 55. Parámetros analíticos y ecocardiográficos: diferencias entre Unidades Médicas**

Variable	Medicina Interna n = 124 (%)	Cardiología n = 44 (%)	p
HTP severa (PSAP $\geq$ 60mmHg)	58 (76,3)	18 (23,7)	0,441
Disfunción sistólica VD	36 (90,0)	4 (10,0)	0,078
E/e' septal $\geq$ 15	67 (78,8)	18 (21,2)	0,555
E' septal < 8 cm/s	97 (81,5)	22 (18,5)	0,566
Filtrado glomerular*	48,2 (14,0)	53,1 (9,7)	0,075
NT proBNP**	1831 (4099)	2441 (3489)	0,799
CA 125**	31,4 (71,7)	16,4 (21,8)	0,357
FEVI Simpson	65,7 (7,8)	62,1 (7,4)	<b>0,021</b>

\*Datos expresados en media (DE). \*\*Datos expresados en mediana (RIQ).

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTP: Hipertensión pulmonar severa; VD: Ventrículo derecho.

Entre las pruebas complementarias realizadas durante el ingreso, cabe resaltar que en los pacientes ingresados en Cardiología se realizó una coronariografía diagnóstica en 7 pacientes, mientras que desde Medicina Interna sólo se solicitó en 2 pacientes ( $p < 0,0001$ ).

Se realizó un análisis multivariado ajustado por las covariables que podrían influir sobre la decisión médica para determinar en qué servicio debe ingresar un paciente con IC FEP (domicilio habitual en residencia, demencia, dependencia funcional, sexo, edad, comorbilidad,  $Hb < 10g/dl$ , antecedente de neumopatía, factor precipitante de IC, troponina I al ingreso  $> 0,20 ng/l$ , historia de ACV previo o cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, taquicardia o insuficiencia respiratoria al ingreso, edema agudo de pulmón, tratamiento previo con oxigenoterapia domiciliaria). Los factores determinantes de ingreso en Medicina Interna que resultaron estadísticamente significativos fueron la edad superior a 80 años, una comorbilidad elevada (definida como índice de Charlson superior a 4 puntos, para evitar el sesgo de la edad) y que el factor precipitante de la IC fuera un proceso infeccioso (Tabla 56).

**Tabla 56. Determinantes de ingreso en Medicina Interna: Análisis multivariable de regresión logística**

Variable	OR	IC 95	p
Edad > 80 años	4,72	1,67 – 13,38	0,003
Charlson > 4 puntos	4,02	1,20 – 13,39	0,023
Factor precipitante: infección	16,42	4,34 – 62,08	<0,0001

Si se compara el tratamiento farmacológico al alta entre los pacientes ingresados en Medicina Interna y Cardiología, destaca que el porcentaje de pacientes a los que se les recomienda un IECA es mayor entre aquellos que ingresan en Medicina Interna que en Cardiología. De igual forma ocurre con el tratamiento antiagregante al alta. Sin embargo, el tratamiento con un fármaco betabloqueante, un ARA II, los antagonistas de la aldosterona (espironolactona y eplerenona), la anticoagulación y el uso de estatinas se encuentra más extendido en los pacientes que ingresan en Cardiología (Figuras 31 y 32).

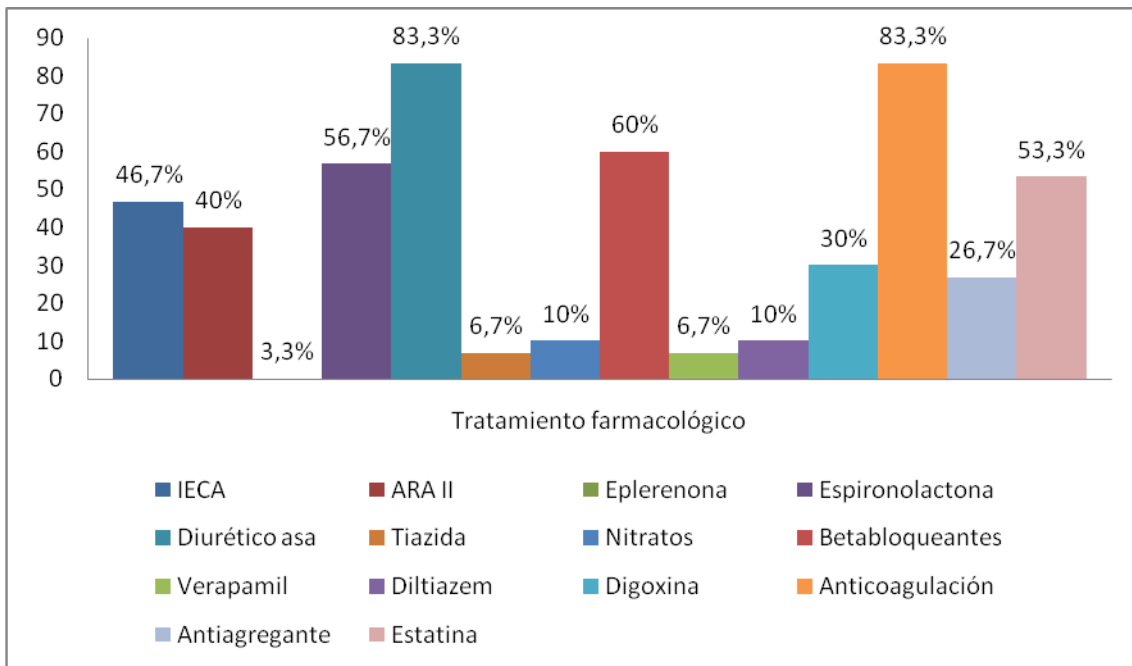


Figura 31. Tratamiento al alta: Cardiología

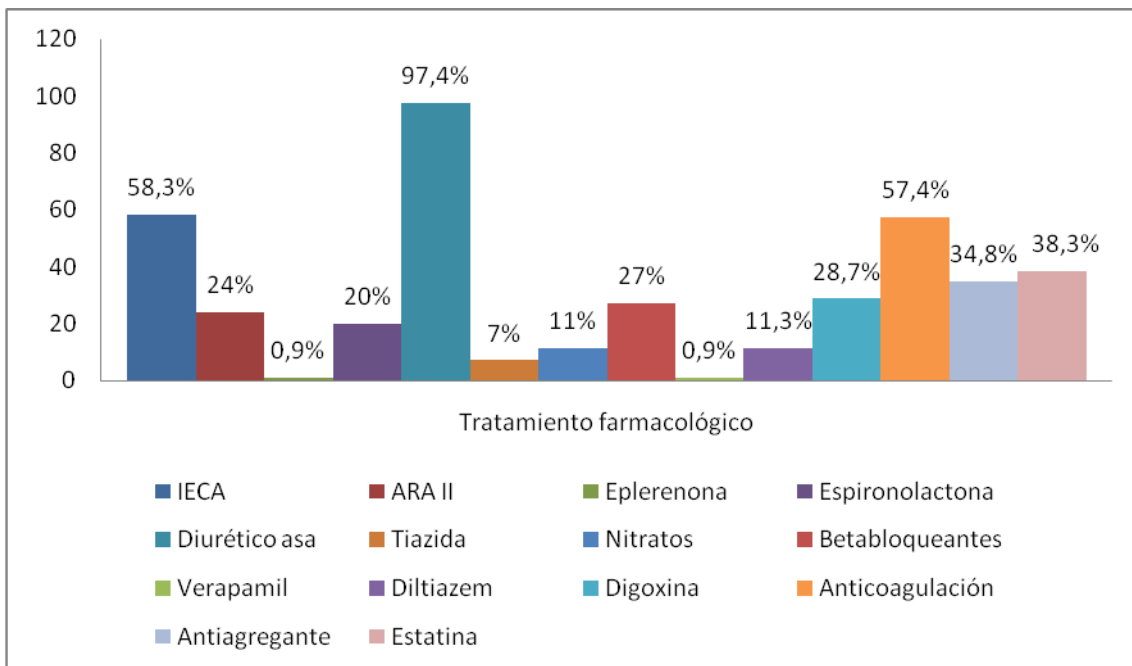


Figura 32. Tratamiento al alta: Medicina Interna

Desglosado en función de su significación estadística, la Tabla 57 muestra el tratamiento al alta según el servicio en el que fueron ingresados. A los pacientes que ingresaron en Cardiología se les prescribió al alta en mayor medida tratamiento con algún betabloqueante ( $p = 0,001$ ) y con espironolactona ( $p < 0,0001$ ). Entre los

pacientes dados de alta desde el servicio de Medicina Interna fue más frecuente la prescripción al alta de diuréticos de asa ( $p = 0,003$ ) y de oxigenoterapia domiciliaria ( $p < 0,0001$ ).

Entre los pacientes con indicación de anticoagulación por fibrilación auricular, destaca que en el 100% de los informes de alta de los pacientes ingresados en Cardiología se prescribió anticoagulación indefinida, mientras que en Medicina Interna el porcentaje descendía al 81,4% de los casos ( $p = 0,026$ ).

La mortalidad global de los pacientes incluidos en el estudio fue significativamente superior entre aquellos que ingresaron inicialmente en Medicina Interna (RR 1,29; 1,15 – 1,45 IC 95%,  $p = 0,003$ ). La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados en Medicina Interna fue del 5,8%. De los 9 pacientes que fallecieron durante el ingreso índice, todos ellos estaban a cargo de Medicina Interna ( $p = 0,128$ ). En 3 (33,3%) de estos pacientes la causa inmediata de muerte no fue cardiovascular. Del total de pacientes que fallecieron de los que se pudo conocer la causa de muerte ingresados inicialmente en Medicina Interna, el 50% falleció por una complicación cardiovascular (progresión de IC o muerte súbita). El único paciente ingresado en Cardiología que falleció lo hizo en situación de edema agudo de pulmón.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los reingresos por IC entre ambos grupos. Sin embargo, entre los pacientes que ingresaron en Medicina Interna fue más frecuente que ingresaran por un motivo no cardiovascular (RR 1,23; 1,07 – 1,42 IC 95%,  $p = 0,033$ ).

**Tabla 57. Tratamiento al alta en función del servicio en el que ingresan**

Fármaco	Medicina Interna n = 115 (%)	Cardiología n = 30 (%)	p
<b>IECA</b>			
Sí	67 (58,3)	14 (46,7)	0,255
No	48 (41,7)	16 (53,3)	
<b>Beta bloqueante</b>			
Sí			0,001
No	31 (27) 84 (73)	18 (60) 12 (40)	
<b>ARA II</b>			
Sí	24 (20,9)	12 (40)	0,055
No	91 (79,1)	18 (60)	
<b>Espironolactona</b>			
Sí	23 (20)	17 (56,7)	<0,0001
No	92 (80)	13 (43,3)	
<b>Eplerenona</b>			
Sí	1 (0,9)	1 (3,3)	0,372
No	114 (99,1)	29 (96,7)	
<b>Tiazida</b>			
Sí	8 (7)	2 (6,7)	0,956
No	107 (93)	28 (93,3)	
<b>Diurético de asa</b>			
Sí	112 (97,4)	25 (83,3)	0,003
No	3 (2,6)	5 (16,7)	
<b>Digoxina</b>			
Sí	33 (28,7)	9 (30)	0,888
No	82 (71,3)	21 (70)	
<b>Nitratos</b>			
Sí	13 (11,3)	3 (10)	0,839
No	102 (88,7)	27 (90)	
<b>Verapamil</b>			
Sí	1 (0,9)	2 (6,7)	0,109
No	114 (99,1)	28 (93,3)	
<b>Diltiazem</b>			
Sí	13 (11,3)	3 (10)	0,839
No	102 (88,7)	27 (90)	

Fármaco	Medicina Interna n = 115 (%)	Cardiología n = 30 (%)	p
<b>Amiodarona</b>			
Sí	5 (4,3)	4 (13,3)	0,069
No	110 (95,7)	26 (86,7)	
<b>Estatina</b>			
Sí	44 (38,3)	16 (53,3)	0,135
No	71 (61,7)	14 (46,7)	
<b>Acenocumarol</b>			
Sí	66 (57,4)	25 (83,3)	0,009
No	49 (42,6)	5 (16,7)	
<b>Antiagregante</b>			
Sí	40 (34,8)	8 (26,7)	0,400
No	75 (65,2)	22 (73,3)	
<b>Oxigenoterapia domiciliaria</b>			
Sí	49 (42,6)	1 (3,3)	<0,0001
No	66 (57,4)	29 (96,7)	
<b>Eritropoyetina</b>			
Sí	2 (1,7)	1 (3,3)	0,504
No	113 (98,3)	29 (26,7)	
<b>Hierro</b>			
Sí	18 (15,7)	5 (16,7)	0,892
No	97 (84,3)	25 (83,3)	

## 6. ANEXO VI. Obesidad e IC FEP

Analizando las características de los pacientes obesos ( $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$ ) entre los pacientes incluidos en nuestro estudio se observó que el 89,7% de los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de IC FEP ( $p = 0,036$ ) propuestos por Paulus<sup>14</sup>, frente al 97,7% de los pacientes con un IMC inferior a  $30\text{ kg/m}^2$ . El porcentaje de pacientes obesos con diagnóstico de IC FEP, según los criterios de la SEC<sup>1</sup>, fue también elevado, pero sin alcanzar la significación estadística (Tablas 58 y 59).

**Tabla 58. Distribución de la obesidad en función de los criterios diagnósticos de Paulus**

	OBESIDAD NO n = 86 (%)	OBESIDAD SI n = 68 (%)	p
PAULUS NO n = 9 (%)	2 (2,3)	7 (10,3)	0,036
PAULUS SI n = 145 (%)	84 (97,7)	61 (89,7)	

**Tabla 59. Distribución de la obesidad en función de los criterios diagnósticos de Paulus**

	OBESIDAD NO n = 86 (%)	OBESIDAD SI n = 68 (%)	p
SEC NO n = 4 (%)	1 (1,2)	3 (4,4)	0,322
SEC SI n = 150 (%)	85 (98,8)	65 (95,6)	

Los pacientes obesos fueron significativamente más jóvenes, con una edad media de 77,6 años (DE 9,2). Entre los FRCV asociados a la obesidad, únicamente la DM alcanzó la significación estadística ( $p = 0,013$ ). Los pacientes obesos, además, padecían con mayor frecuencia el síndrome de apnea/hipopnea del sueño que aquellos con un IMC inferior a  $30\text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,020$ ) y enfermedad renal crónica ( $p = 0,019$ ). Sin embargo, la historia de fibrilación auricular fue significativamente más frecuente entre los pacientes que no eran obesos.

Respecto a los criterios de Framingham de IC, se observó que los pacientes obesos presentaban con más frecuencia edemas que los no obesos (90,8% frente a 67,4%,  $p = 0,001$ ). El hallazgo de derrame pleural en la radiografía de tórax resultó, no

obstante, menos frecuente entre los pacientes obesos ( $p = 0,013$ ). En 8 de los casos existía derrame pleural derecho y, en 18 de los casos, derrame pleural bilateral.

En el análisis de sangre realizado al ingreso, los niveles de colesterol total, colesterol LDL y de triglicéridos resultaron significativamente superiores en el grupo de obesidad. La albuminemia también fue significativamente superior en este grupo de pacientes.

Por otro lado, los niveles plasmáticos de NT proBNP resultaron significativamente inferiores en el grupo de pacientes obesos. La determinación de CA 125 fue superior en el grupo de pacientes con  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Entre las variables ecocardiográficas analizadas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a excepción de tres parámetros: por un lado, la velocidad de la onda E estimada mediante Doppler tisular en el anillo mitral septal fue inferior en el grupo de pacientes no obesos, siendo la relación  $E/e'$  septal superior en estos pacientes. Por otro lado, el TAPSE en estos pacientes resultó significativamente inferior que en los pacientes obesos.

En cuanto al tratamiento prescrito al alta, cabe resaltar que a los pacientes obesos se les prescribió con menor frecuencia tratamiento crónico con algún diurético de asa, IECA, digoxina o hierro. Recibieron, por el contrario, en mayor medida un ARA II al alta.

El RR de mortalidad al año de los pacientes ingresados por IC FEP con un IMC inferior a  $30 \text{ kg/m}^2$  resultó ser de 1,44 (1,10 – 1,88 IC 95%,  $p = 0,016$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con la necesidad de rehospitalización por IC o por una complicación no cardiovascular (Tabla 60).

**Tabla 60. Resumen de las principales diferencias de los pacientes en función de la obesidad**

	Obesidad NO n = 88 (%)	Obesidad SI n = 66 (%)	p
Sexo (mujer)	56 (57,7)	41 (42,3)	0,538
Edad	84,3 (7,4)	77,6 (9,2)	<0,0001
HTA	71 (53,0)	63 (47,0)	0,064
Dislipemia	36 (52,9)	32 (47,1)	0,519
<i>Diabetes mellitus</i>	25 (43,1)	33 (56,9)	0,013
Tabaquismo activo	4 (44,4)	5 (55,6)	0,383
EPOC	32 (59,3)	22 (40,7)	0,531
Anemia	50 (61,0)	32 (39,0)	0,171
SAHS	5 (29,4)	12 (70,6)	0,020
ERC	13 (38,2)	21 (61,8)	0,019
Demencia	15 (62,5)	9 (37,5)	0,475
Embolia pulmón	7 (77,8)	2 (22,2)	0,172
ACV	18 (58,1)	13 (41,9)	0,781
EVP	7 (63,6)	4 (36,4)	0,589
DM con afectación órgano diana	16 (44,4)	20 (55,6)	0,116
Fibrilación auricular	62 (62,6)	37 (37,4)	0,023
Charlson ≥ 4	75 (56,8)	57 (43,3)	0,551
Charlson abreviado > 3	26 (55,3)	21 (44,7)	0,931
Miocardiopatía hipertensiva	56 (56,6)	43 (43,4)	0,904
Cardiopatía isquémica crónica	14 (60,9)	9 (39,1)	0,599
<b>Criterios de Framingham</b>			
Disnea paroxística nocturna	9 (39,1)	14 (60,9)	0,182
Ingurgitación yugular	29 (59,2)	20 (40,8)	0,338
Cardiomegalia	71 (55,9)	56 (44,1)	0,826
Reflujo hepatoyugular	1 (100)	-	0,070
Edema agudo de pulmón	8 (50,0)	8 (50,0)	0,619
Crepitantes	55 (52,9)	49 (47,1)	0,286
Tercer ruido	2 (100)	-	0,505
Pérdida de peso	1 (100)	-	0,197
Edemas	58 (49,6)	59 (50,4)	0,001
Tos decúbiteo	29 (65,9)	15 (34,1)	0,102
Disnea	84 (56,0)	66 (44,0)	1,000
Derrame pleural	49 (66,2)	26 (33,8)	0,013
Taquicardia (>120 lpm)	16 (57,1)	12 (42,9)	0,878
Hepatomegalia	4 (80)	1 (20)	0,385

Factor precipitante			
Infección	42 (51,2)	40 (48,8)	0,217
FA rápida	16 (53,3)	14 (46,7)	0,758
Síndrome coronario agudo	1 (25,0)	3 (75,0)	0,208
Análisis de sangre			
Creatinina (mg/dl)	1,24 (0,4)	1,42 (1,1)	0,202
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	50,1 (12,8)	47,9 (14,1)	0,309
Urea (mg/dl)	58,4 (29,6)	56,0 (27,7)	0,604
Na (mmol/l)	136,5 (5,9)	138,1 (3,9)	0,053
Hb (g/dl)	12,0 (2,6)	12,4 (2,0)	0,395
Fe (mcg/dl)	44,0 (24,4)	47,7 (27,5)	0,407
Ferritina* (ng/ml)	124 (177)	86 (154)	0,787
Transferrina (ng/ml)	225,6 (56,0)	230,8 (54,6)	0,592
NT proBNP* (ng/l)	2822 (5469)	1206 (3173)	0,021
CA 125* (U/ml)	38 (70)	41 (38)	0,012
Colesterol total (mg/dl)	150 (36)	165 (36)	0,017
Col HDL (mg/dl)	38 (12)	40 (12)	0,487
Col LDL (mg/dl)	89 (29)	102 (31)	0,026
Triglicéridos (mg/dl)	101 (39)	117 (48)	0,034
Albúmina (g/dl)	3,6 (0,4)	3,8 (0,4)	0,020
% Hb glicada (si DM)	5,8 (1,0)	6,1 (1,2)	0,219
Ecocardiograma transtorácico			
VTDVI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	37,3 (15,9)	37,3 (17,8)	0,998
Masa VI/SC (g/m <sup>2</sup> )	123,3 (42,3)	122,7 (34,1)	0,922
Volumen AI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	56,0 (29,2)	46,6 (34,6)	0,163
FEVI Simpson	64,4 (7,7)	65,7 (7,9)	0,303
Onda E (cm/s)	102 (38)	105 (35)	0,679
Onda E' septal (cm/s)	6,3 (1,8)	7,1 (2,3)	0,031
E/e' septal	17,8 (8,0)	15,2 (6,3)	0,027
E/e' lateral	13,6 (5,8)	12,8 (5,6)	0,473
TAPSE (mm)	19,5 (4,7)	21,8 (3,9)	0,001
PSAP (mmHg)	58,3 (17,3)	54,7 (14,3)	0,239
HTP severa	26 (65,0)	14 (35,0)	0,543
Eventos durante el ingreso			
Fracaso renal agudo	33 (68,8)	15 (31,3)	0,030
Infección nosocomial	14 (60,9)	9 (39,1)	0,599
Coronariografía	2 (22,2)	7 (77,8)	0,036
Días de ingreso*	6 (4)	6 (5)	0,907

Tratamiento al alta			
IECA	50 (61,7)	31 (38,3)	0,031
ARA II	14 (38,9)	22 (61,1)	0,039
Beta-bloqueantes	28 (57,1)	21 (42,9)	0,563
Espironolactona	23 (57,5)	17 (42,5)	0,581
Eplerenona	2 (100)	-	0,499
Diurético de asa	77 (56,2)	60 (43,8)	0,025
Dígoxina	39 (71,4)	12 (28,6)	0,007
Hierro	17 (73,9)	6 (26,1)	0,035
Estatinas	31 (51,7)	29 (48,3)	0,666
Nitratos	8 (50,0)	8 (50,0)	0,747
Diltiazem	11 (68,8)	5 (31,3)	0,203
Anticoagulación (si indicación)	41 (62,1)	25 (37,9)	0,898
Oxigenoterapia domiciliaria	28 (56,0)	22 (44,0)	0,699
Seguimiento			
Ingresos por IC	24 (50,0)	24 (50,0)	0,519
Ingresos no CV	15 (50,0)	15 (50,0)	0,640
Mortalidad	27 (73,0)	10 (27,0)	0,016

Datos expresados en media (DE). \*Datos expresados en mediana (RIQ). ACV: Accidente cerebrovascular; AI: Aurícula izquierda; Col: Colesterol; CV: Cardiovascular; DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; EVP: Enfermedad vascular periférica; FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HB: Hemoglobina; HTA: Hipertensión arterial; HTP Hipertensión pulmonar; IC: Insuficiencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; SAHS: Síndrome apnea-hipopnea del sueño; SC: superficie corporal; VD: Ventrículo derecho; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

El área bajo la curva del 62% (52 – 62) dio como mejor punto de corte para el riesgo de mortalidad un valor de IMC de 26,75 kg/m<sup>2</sup>, con una sensibilidad del 70,1% y una especificidad del 51,4% (Figura 33).

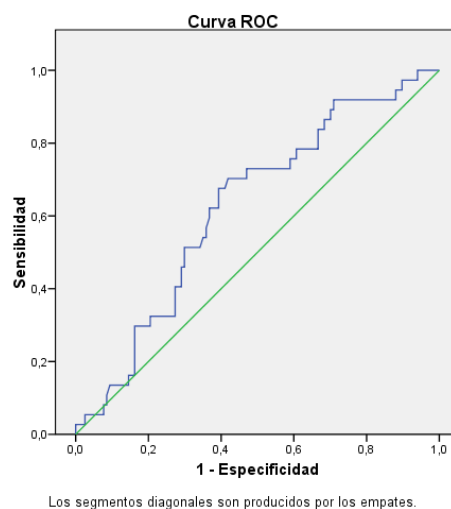


Figura 33. Índice de masa corporal y mortalidad

## 7. ANEXO VII. Anemia e IC FEP

En la población estudiada, el 52,6% de los pacientes presentaba niveles de hemoglobina inferiores a 12 g/dl en mujeres y a 13 g/dl en hombres, pero superiores a 8 g/dl, ya que se excluyeron aquellos pacientes con anemia severa (IC alto gasto). Entre aquellos pacientes que estaban recibiendo tratamiento con hierro oral, el 87,5% de los pacientes tenía algún grado de anemia en la analítica realizada al ingreso ( $p < 0,0001$ ).

No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Sin embargo, la anemia fue más frecuente en el grupo de pacientes mayores de 80 años ( $p = 0,019$ ).

Entre estos pacientes, fue frecuente la asociación entre anemia y enfermedad renal crónica: el 67,6% de los pacientes anémicos presentaba a su vez historia de nefropatía ( $p = 0,046$ ), con la salvedad de que los pacientes con ERC estadio 5d (en programa de diálisis) habían sido excluidos del estudio. La asociación entre anemia e historia de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva previa no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,654$ ), aunque es preciso tener en cuenta el posible sesgo derivado de excluir a los pacientes con anemia severa.

Se observó que aquellos pacientes con DM con afectación de algún órgano diana presentaban con más frecuencia anemia ( $p = 0,007$ ). El 52,9% de estos pacientes tenía historia de nefropatía diabética ( $p < 0,0001$ ).

No se encontró relación entre la anemia y estar en tratamiento con algún antiagregante plaquetario o anticoagulante en el momento del ingreso.

La hemoglobina media difería en 3 puntos en uno y otro grupo ( $p < 0,0001$ ). Los valores de hematocrito resultaron 8 puntos inferiores en grupo de pacientes anémicos ( $p < 0,0001$ ).

El análisis de sangre realizado durante el ingreso hospitalario mostró que los pacientes con anemia presentaban un filtrado glomerular inferior que aquellos pacientes con niveles de hemoglobina normales ( $p = 0,028$ ). No se encontraron diferencias entre los valores medios de creatinina o urea séricas.

Asimismo, los pacientes con anemia presentaban ferropenia con más frecuencia. La determinación media (DE) de hierro en los pacientes anémicos fue de 35 (16)  $\mu\text{g/l}$ , frente a los 56 (29)  $\mu\text{g/l}$  de los pacientes sin anemia ( $p < 0,0001$ ). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en los niveles de ferritina, transferrina, vitamina B12 o ácido fólico.

Se encontró que los pacientes anémicos presentaban taquicardia en reposo en la valoración clínica inicial en mayor proporción que aquellos sin anemia. Del mismo modo, estos pacientes presentaron con más frecuencia disfunción sistólica del VD en el ecocardiograma.

Entre las complicaciones reseñadas durante el ingreso, cabe resaltar que el fracaso renal agudo fue más frecuente entre los pacientes anémicos. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes que precisaron una transfusión de concentrados de hematíes entre ambos grupos. La mediana de la duración del ingreso fue similar en los dos grupos.

Se prescribió tratamiento con hierro oral en el 87% de los pacientes con anemia ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, apenas se inició tratamiento con eritropoyetina. No se encontraron diferencias entre la prescripción de tratamiento con algún antiagregante plaquetario o anticoagulante y la existencia de anemia.

La existencia de anemia resultó asociarse a mayor mortalidad (RR 2,43; 1,26 – 4,67 IC 95%,  $p = 0,004$ ). No se encontraron diferencias entre anemia y riesgo de rehospitalización por IC o por una complicación no cardiovascular (Tabla 61).

**Tabla 61. Resumen de las principales diferencias en los pacientes en función de la anemia**

	Global n = 154 (%)	Anemia NO n = 73 (47,4%)	Anemia SI n = 81 (52,6%)	p
Mujer	97 (63)	28 (49,1)	29 (50,9)	0,764
Edad	81 (9)	79,3 (9,1)	83,2 (8,3)	0,007
HTA	134 (87)	64 (47,8)	70 (52,2)	0,818
Dislipemia	68 (44,1)	36 (59,2)	32 (47,1)	0,221
<i>Diabetes mellitus</i>	58 (37,6)	24 (41,4)	34 (58,6)	0,245
Obesidad	66 (42,8)	35 (53,0)	31 (47,0)	0,226
Tabaquismo activo	9 (5,8)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,305
EPOC	54 (35)	28 (51,9)	26 (48,1)	0,416
SAHS	17 (11)	7 (41,2)	10 (58,8)	0,586
ERC	34 (22)	11 (32,4)	23 (67,6)	0,046
Demencia	24 (15,6)	10 (41,7)	14 (58,3)	0,540
Embolia pulmón	6 (3,9)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,309
ACV	31 (20,1)	14 (45,2)	17 (54,8)	0,780
EVP	11 (7,1)	6 (54,5)	5 (45,5)	0,757
DM órgano diana	36 (23,3)	10 (27,8)	26 (72,2)	0,007
Fibrilación auricular	83 (53,9)	45 (45,5)	54 (54,5)	0,516
FA paroxística	17 (20,5)	9 (52,9)	8 (47,1)	0,313
FA persistente	4 (4,8)	1 (25,0)	3 (75,0)	0,635
FA permanente	62 (74,7)	25 (40,3)	37 (59,7)	0,558
Charlson ≥ 4	132 (85,7)	58 (43,9)	74 (56,1)	0,035
Charlson abreviado > 3	107 (69,5)	19 (40,4)	28 (59,6)	0,250
Miocardiopatía hipertensiva	49 (31,8)	44 (44,4)	55 (55,6)	0,380
Cardiopatía isquémica crónica	23 (14,9)	2 (40,0)	3 (60,0)	1,000
<b>Criterios de Framingham</b>				
Disnea paroxística nocturna	23 (21,9)	11 (47,8)	12 (52,2)	0,854
Ingurgitación yugular	49 (45,0)	22 (44,9)	27 (55,1)	0,870
Cardiomegalia	127 (84,1)	62 (48,8)	65 (51,2)	0,788
Reflujo hepatoyugular	1 (8,3)	0	1 (100)	1,000
Edema agudo de pulmón	16 (10,4)	11 (68,8)	5 (31,3)	0,071
Crepitantes	104 (67,5)	50 (48,1)	54 (51,9)	0,809
Tercer ruido	2 (1,5)	0	2 (100)	0,497
Pérdida de peso	1 (0,6)	0	1 (100)	0,157
Edemas	117 (77,5)	55 (47,0)	62 (53,0)	0,996
Tos decúbiteo	44 (28,8)	21 (47,7)	23 (52,3)	0,916
Disnea	150 (97,4)	72 (48,8)	78 (52,0)	0,363
Derrame pleural	74 (48,7)	30 (40,5)	44 (59,5)	0,072
Taquicardia (>120 lpm)	28 (18,2)	18 (64,3)	10 (35,7)	0,048
Hepatomegalia	5 (3,5)	2 (40,0)	3 (60,0)	1,000

Factor precipitante				
Infección	82 (53,2)	38 (46,3)	44 (53,7)	0,778
FA rápida	30 (19,5)	19 (63,3)	11 (36,7)	0,051
Síndrome coronario agudo	4 (2,6)	2 (50,0)	2 (50,0)	1,000
Análisis de sangre				
Creatinina (mg/dl)	1,32 (0,84)	1,28 (1,08)	1,35 (0,56)	0,586
FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	49,3 (13,2)	51,6 (12,9)	46,9 (13,5)	0,028
Urea (mg/dl)	57 (28)	53,4 (25,5)	60,9 (31,0)	0,107
Na (mmol/l)	137 (5)	137 (4,5)	136 (5,7)	0,410
Hb (g/dl)	12,2 (2,0)	13,8 (2,5)	10,7 (0,8)	<0,0001
Hematocrito	37,2 (5,7)	41,3 (5,5)	33,6 (2,7)	<0,0001
Fe (mcg/dl)	45,7 (25,8)	56 (29)	35 (16)	<0,0001
Ferritina* (ng/ml)	97,5 (163)	145 (171)	84 (167)	0,150
Transferrina (ng/ml)	227 (55)	231 (50)	224 (59)	0,490
NT proBNP* (ng/l)	1965 (4016)	1798 (3862)	2255 (3829)	0,550
CA 125* (U/ml)	28,9 (65,2)	27,6 (64,7)	29,9 (63,2)	0,928
Colesterol total (mg/dl)	157 (37)	164 (32)	150 (40)	0,029
Col HDL (mg/dl)	39 (12)	41 (12)	37 (12)	0,067
Col LDL (mg/dl)	95 (31)	100 (27)	91 (33)	0,095
Triglicéridos (mg/dl)	108 (44)	115 (41)	103 (45)	0,095
Albúmina (g/dl)	3,7 (0,4)	3,8 (0,4)	3,6 (0,4)	0,002
% Hb glicada (si DM)	6,6 (1,3)	5,8 (0,7)	6,0 (1,3)	0,497
Vitamina B12	458 (196)	398 (187)	411 (241)	0,926
Ácido fólico*	6,0 (5,8)	5,8 (5,4)	6,3 (6,6)	0,542
Ecocardiograma transtorácico				
VTDVI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	37 (16)	35,6 (18,0)	38,7 (15,5)	0,283
Masa VI/SC (g/m <sup>2</sup> )	123 (38)	122 (40)	123 (37)	0,944
Volumen AI/SC (ml/m <sup>2</sup> )	52 (31)	50,3 (35,3)	53,9 (28,5)	0,583
FEVI Simpson	65 (8)	65,5 (7,7)	64,5 (7,9)	0,451
Onda E (cm/s)	103 (37)	98 (37)	108 (36)	0,076
Onda E´ septal (cm/s)	6,6 (2,1)	6,6 (2,0)	6,7 (2,1)	0,846
E/e´ septal	16,6 (7,4)	16,0 (6,9)	17,2 (7,8)	0,343
E/e´ lateral	13,3 (5,7)	13,0 (5,6)	13,5 (5,9)	0,647
TAPSE (mm)	20,5 (4,5)	21 (4)	19 (4)	0,001
PSAP (mmHg)	57 (16)	54 (12)	59 (18)	0,095
HTP severa	76 (65,5)	36 (47,4)	40 (52,6)	0,448
Disfunción VD	40 (25,9)	11 (27,5)	29 (72,5)	0,003

Eventos durante el ingreso				
Fracaso renal agudo	48 (31,2)	16 (33,3)	32 (66,7)	0,019
Transfusión	3 (1,9)	0	3 (100)	0,247
Infección nosocomial	23 (14,9)	7 (30,4)	16 (69,6)	0,077
Coronariografía	9 (5,8)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,309
Días de ingreso*	6 (4)	5 (4)	6 (5)	0,217
Tratamiento al alta				
IECA	81 (55,9)	40 (49,4)	41 (50,6)	0,910
ARA II	36 (24,8)	18 (50,0)	18 (50,0)	0,886
Beta-bloqueantes	49 (33,8)	30 (61,2)	19 (38,8)	0,035
Espironolactona	40 (27,6)	21 (52,5)	19 (47,5)	0,599
Eplerenona	2 (1,4)	0	2 (100)	0,497
Diurético de asa	137 (94,5)	65 (47,4)	72 (52,6)	0,130
Digoxina	42 (29,0)	23 (54,8)	19 (45,2)	0,373
Hierro	23 (15,9)	3 (13,0)	20 (87,0)	<0,0001
Estatinas	60 (41,4)	33 (55,0)	27 (45,0)	0,222
Nitratos	16 (11,0)	7 (43,8)	9 (56,3)	0,658
Diltiazem	16 (11,0)	6 (37,5)	10 (62,5)	0,331
Anticoagulación	80 (86,0)	30 (45,5)	36 (54,5)	0,746
Antiagregante	48 (33,1)	19 (39,6)	29 (60,4)	0,112
Oxigenoterapia domiciliaria	50 (34,5)	19 (38,0)	31 (62,0)	0,055
Eritropoyetina	3 (2,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
Seguimiento				
Ingresos por IC	48 (33,1)	20 (28,2)	28 (37,8)	0,216
Ingresos no CV	30 (20,7)	16 (53,3)	14 (46,7)	0,591
Mortalidad	37 (24,0)	10 (13,7)	27 (33,3)	0,004

Datos expresados en media (DE). \*Datos expresados en mediana (RIQ). ACV: Accidente cerebrovascular; AI: Aurícula izquierda; Col: Colesterol; CV: Cardiovascular; DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; EVP: Enfermedad vascular periférica; FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: Filtrado glomerular; Hb: Hemoglobina; HTA: Hipertensión arterial; HTP Hipertensión pulmonar; IC: Insuficiencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; SAHS: Síndrome apnea-hipopnea del sueño; SC: superficie corporal; VD: Ventrículo derecho; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

## **8. ANEXO VIII. IM funcional e IC FEP**

En nuestro estudio, en el 37% de los casos (57 pacientes) se encontró IM en el ecocardiograma realizado al ingreso, sin que existiera valvulopatía mitral orgánica significativa: en 50 pacientes (87,7%) se cuantificó como IM leve y en 7 casos (12,3%) como IM moderada. Aquellos estudios en los que se describía una IM trivial se incluyeron en el grupo sin IM. El 59,6% de estos pacientes estaba en fibrilación auricular en el momento de realizar el ecocardiograma. En el 40,3% de los pacientes existía valvulopatía orgánica mitral (reumática o degenerativa) que podía justificar la existencia de IM primaria.

### **A. Comparación entre pacientes sin IM y con IM funcional**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo relativo a la edad, sexo, antecedentes de enfermedad coronaria, DM o HTA.

Al evaluar la relación de la IM funcional con los criterios diagnósticos de IC FEP, cabe resaltar que el 80,5% de los pacientes con IM funcional presentaban un volumen auricular superior a  $40\text{ml/m}^2$ , frente al 19,5% de los pacientes sin IM ( $p = 0,043$ ). Sin embargo, si se establecía como punto de corte del volumen auricular izquierdo el propuesto por los criterios diagnósticos de la SEC ( $34\text{ml/m}^2$ ), no se alcanzaba la significación estadística ( $p = 0,159$ ). En el 78% de los pacientes con IM funcional, el NT proBNP fue superior a 220 pg/ml, mientras que entre los pacientes sin IM el porcentaje se reducía al 22% ( $p = 0,014$ ). En el 82,4% de los pacientes con IM funcional se documentó una relación E/e' septal superior a 15, frente al 17,6% de los pacientes sin IM ( $p = 0,045$ ). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en relación a la masa VI, antecedentes de FA ni con la relación E/A y TDE (Tabla 62).

Se observó cierta tendencia a que los pacientes con IM funcional estuvieran recibiendo con menos frecuencia fármacos con efecto cronotropo negativo (betabloqueantes, digoxina, verapamilo, diltiazem o amiodarona) en el tratamiento previo a su ingreso que aquellos sin IM (RR 1,30; IC 95% 1,00 – 1,69,  $p=0,068$ ). No se encontró relación significativa con el resto del grupo de fármacos analizados (diuréticos, anticoagulantes, oxigenoterapia).

**Tabla 62. Diferencias entre parámetros ecocardiográficos en función de la insuficiencia mitral**

Parámetro	No IM X (DE)	IM funcional X (DE)	p
Volumen AI / SC (ml/m <sup>2</sup> )	39,8 (16,6)	52,0 (36,4)	0,237
Diámetro AI (mm)	46 (9)	49 (7)	0,173
VTDVI (ml/m <sup>2</sup> )	37,0 (20,4)	38,5 (17,8)	0,766
PSAP (mmHg)	58 (15)	56 (17)	0,665
E/e' septal	14,0 (7,2)	14,5 (5,5)	0,714
Onda E	87 (30)	90 (28)	0,604
Onda e' septal	6,9 (2,7)	6,5 (2,1)	0,509
dp/dt VI	4544 (766)	1658 (846)	<0,0001
FEVI Simpson	68,1 (6,6)	64,1 (7,6)	0,044
FEVI Teichholz	64,4 (9,6)	62,1 (9,7)	0,344

AI: Aurícula izquierda; dp/dt VI: Diferencial presión-tiempo del ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la situación hemodinámica del paciente al ingreso: edema agudo de pulmón, hipertensión arterial o hipotensión arterial en el primer registro de constantes, insuficiencia respiratoria basal o taquicardia en Urgencias. Tampoco se logró demostrar una relación entre la presencia de IM y la existencia de un trastorno de conducción (bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama, duración del QRS).

Se realizó una coronariografía diagnóstica en 7 de los pacientes con IM funcional. En 3 de ellos (42,9%) se objetivó enfermedad coronaria severa ( $p = 1,000$ ). En el 57,1% de los pacientes con IM funcional la troponina I estaba por encima del rango considerado normal por el laboratorio, sugestivo de daño miocárdico, frente al 42,9% de los pacientes sin IM ( $p = 0,423$ ).

En el análisis multivariable, la obesidad fue el único factor que se asoció significativamente y de forma independientemente a la existencia de IM funcional (OR 3.59; IC 95% 1,28 – 10,02,  $p = 0,015$ ).

Desde un punto de vista pronóstico, al analizar los factores asociados a rehospitalización por IC, se observó que la media del diferencial entre presión y tiempo

de VI (dp/dt VI) fue significativamente inferior entre los pacientes con IM funcional que reingresaron por IC que entre aquellos que no reingresaron (2086 mmHg/s – DE 1210 – frente a 1295 mmHg/s – DE 389 –,  $p = 0,009$ ). Al categorizar la variable con un punto de corte de 2000 mmHg/s, se observó que en todos los casos (9 pacientes) en los que existía IM funcional y un dp/dt VI inferior a 2000 mmHg/s reingresaron por IC, mientras que ninguno de los del grupo con IM funcional y un dp/dt VI superior a 2000 mmHg/s tuvo que reingresar por IC ( $p = 0,048$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el resto de variables analizadas.

Entre las principales diferencias respecto a la mortalidad al año de seguimiento, se observó que la edad media de los pacientes con IM funcional que fallecieron era de 86 años (DE 7), mientras que la de los que sobrevivieron al año de seguimiento era de 79 años (DE 8),  $p = 0,005$ . Asimismo, el porcentaje de fallecidos entre los pacientes mayores de 85 años en el grupo de IM funcional fue significativamente superior al de los menores de 85 años (80% frente al 20%, RR 5,12; 1,61 – 16,20,  $p = 0,001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la edad en el grupo de pacientes sin IM funcional.

Por otro lado, se observó que los pacientes con historia de ingresos previos por IC descompensada y en los que se demostró IM funcional en el ecocardiograma fallecían el 37,9%, frente al 14,3% de entre aquellos sin ingresos previos (RR 1,38; IC 95% 1,00 – 1,90,  $p = 0,043$ ). El riesgo de estos pacientes de mortalidad / reingreso por IC en el objetivo combinado también resultó incrementado de forma significativa (RR 1,93; IC 95% 1,05 – 3,55,  $p = 0,024$ ).

En el análisis multivariable, sólo la edad superior a 85 años resultó estar significativamente asociada a la mortalidad en estos pacientes (OR 7,32; IC 95% 1,70 – 31,46,  $p = 0,007$ ).

#### **B. Comparación entre IM primaria e IM secundaria.**

La IM funcional predominaba entre las mujeres (52,6%), aunque en el grupo de IM primaria el porcentaje de mujeres era significativamente superior (72,6%),  $p = 0,024$ . No se encontraron diferencias en la distribución de enfermedad coronaria entre ambos grupos.

La presencia de fibrilación auricular fue significativamente más frecuente entre los pacientes con IM primaria que entre aquellos con IM funcional (RR 1,73; IC 95% 1,06 – 2,83,  $p = 0,012$ ).

Al evaluar la relación de la IM con el resto de criterios diagnósticos de IC FEP, se observó que los pacientes con IM primaria presentaron una relación E/e' septal superior a 15 en el 67,7% de los casos, mientras que los pacientes con IM funcional lo hacían en el 49,9% de los casos ( $p = 0,039$ ). No se encontraron diferencias para el resto de criterios propuestos.

Los pacientes que estaban recibiendo algún tipo de fármaco bradicardizante de forma crónica antes de ingresar (digoxina, verapamil, diltiazem, betabloqueante o amiodarona) presentaron con menor frecuencia IM funcional que aquellos con IM por enfermedad valvular (RR 0,64; IC 95% 0,44 – 0,94,  $p = 0,023$ ). Al analizar por grupos, se encontró que los pacientes en tratamiento con digoxina presentaron IM funcional en el 12,3% de los casos frente al 87,7% en los que se describe IM funcional entre aquellos que no la tomaban ( $p = 0,040$ ), mientras que no se encontraron diferencias con el resto de fármacos ni al analizar por separado a los pacientes en ritmo sinusal frente a aquellos en fibrilación auricular.

Los pacientes con IM primaria ingresaban con una frecuencia cardiaca superior a 100 lpm en reposo con mayor frecuencia que los pacientes con IM funcional (65,9% frente a 34,1%,  $p = 0,029$ ). Los pacientes con IM funcional, por su lado, presentaron con más frecuencia niveles de troponina I superiores al rango de la normalidad validado por el laboratorio como daño mínimo cardiaco (0,20ng/ml) en el primer análisis realizado a su llegada a Urgencias ( $p = 0,050$ ).

Se realizó una coronariografía diagnóstica en 7 de los pacientes con IM funcional. En 3 de ellos (42,9%) se objetivó enfermedad coronaria severa ( $p = 1,000$ ). Solo se realizó cateterismo coronario diagnóstico en un paciente con IM primaria, en el que se descartó enfermedad coronaria severa.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo relativo a mortalidad o reingresos por IC durante el seguimiento al año.

### C. Comparación entre pacientes sin IM, IM primaria e IM secundaria.

Se analizaron las diferencias entre los principales parámetros ecocardiográficos relacionados con la función diastólica y la hipertensión pulmonar en estos pacientes. Se observó que en los pacientes en fibrilación auricular la velocidad máxima de la onda E fue significativamente superior si existía IM primaria frente a los de IM funcional ( $p < 0,0001$ ), con lo que la relación E/e' septal también resultó significativamente superior (18,2 frente a 14,7,  $p = 0,040$ ). Entre los pacientes en ritmo sinusal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos analizados (Tablas 63 y 64). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con IM funcional o primaria y los pacientes sin IM.

**Tabla 63. IM funcional en los pacientes en ritmo sinusal**

Ritmo sinusal n = 35	No IM	IM funcional	IM primaria	p
Volumen AI / SC (ml/m <sup>2</sup> )	37,7 (17,3)	38,9 (12,3)	39,6 (18,7)	0,966
Diámetro AI (mm)	45,4 (8,3)	46,5 (5,9)	45,2 (4,7)	0,848
VTDVI (ml/m <sup>2</sup> )	32,9 (15,9)	30,9 (12,3)	38,5 (14,9)	0,322
PSAP (mmHg)	54 (15)	54 (20)	48 (10)	0,708
E/e' septal	19,2 (10,8)	14,4 (5,9)	18,8 (9,7)	0,283
E/e' lateral	12,6 (8,5)	12,7 (5,0)	14,5 (3,1)	0,712
Onda e'	5,5 (1,9)	5,8 (2,3)	5,4 (1,5)	0,847
Onda E	91 (44)	79 (21)	86 (33)	0,592
E/A	0,98 (0,6)	0,87 (0,57)	0,90 (0,38)	0,863
TDE	221 (90)	251 (94)	285 (130)	0,201
TRIV	81 (22)	83 (25)	62 (8)	0,137
TAPSE	21 (5)	21 (3)	20 (4)	0,838
Edad	76 (11)	82 (8)	82 (7)	0,121
NT proBNP*	1267 (3330)	772 (3430)	706 (6192)	0,598
CA 125*	21 (47)	22 (33)	7 (73)	0,555

Datos expresados en media (DE). \*Datos expresados en mediana (RIQ). AI: Aurícula izquierda; dP/dt VI: Diferencial presión-tiempo del ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrica; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

**Tabla 64. IM funcional en los pacientes en fibrilación auricular**

Fibrilación auricular	No IM	IM funcional	IM no funcional	p
Volumen AI / SC (ml/m <sup>2</sup> )	44,7 (18,8)	60,2 (44,0)	60,3 (33,0)	0,767
Diámetro AI (mm)	50,0 (9,8)	51,1 (7,0)	49,8 (7,3)	0,837
VTDVI (ml/m <sup>2</sup> )	41,9 (26,0)	44,0 (19,6)	35,9 (12,7)	0,279
PSAP (mmHg)	65 (17)	57 (15)	57 (15)	0,280
E/e' septal	14,8 (7,4)	14,7 (5,4)	18,2 (6,5)	0,122*
E/e' lateral	14,3 (7,9)	11,8 (5,3)	14,0 (5,2)	0,342
Onda E' (TDI)	8,0 (2,6)	6,9 (3,7)	7,0 (1,6)	0,092
Onda E	106 (25)	97 (30)	127 (35)	0,060**
TAPSE	21 (4)	21 (5)	19 (3)	0,154
TDE	189 (62)	197 (61)	214 (95)	0,507
Edad	82 (9)	80 (8)	82 (8)	0,664

Datos expresados como media (DE).

\*Entre IM funcional e IM orgánica p = 0,040. \*\*Entre IM funcional e IM orgánica p<0,0001.

AI: Aurícula izquierda; dP/dt VI: Diferencial presión-tiempo del ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrica; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

No se encontraron diferencias entre la FEVI por Simpson entre pacientes con IM primaria e IM secundaria. Sin embargo la media del dP/dt VI fue significativamente superior entre los pacientes con IM primaria: 2648 mmHg/s (DE 981) frente a 1658 mmHg/s (DE 846), p = 0,031.

#### **D. Comparación entre pacientes con IM funcional moderada versus IM leve / sin IM.**

No se encontraron diferencias en las características demográficas basales entre ambos grupos: edad, sexo, historia de HTA, DM, enfermedad coronaria. El 100% de los pacientes que presentaron IM funcional moderada estaban en FA (p = 0,013).

A continuación se analizó si existían diferencias entre el tamaño de la AI de los pacientes con IM funcional moderada, encontrándose que el volumen auricular de estos pacientes era significativamente superior que el de los pacientes sin IM o con IM

leve. Del mismo modo, el diámetro anteroposterior de la AI y el VTDVI fueron significativamente superiores entre pacientes con IM moderada. La velocidad de la onda E obtenida mediante Doppler pulsado sobre la válvula mitral en diástole fue superior en el grupo de IM moderada ( $p = 0,030$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la PSAP ni en la relación E/e' obtenida mediante Doppler tisular en el anillo mitral septal (Tabla 65).

**Tabla 65. Diferencias ecocardiográficas en función de la severidad de la insuficiencia mitral**

Parámetro	No IM / IM leve X (DE)	IM moderada X (DE)	p
Volumen AI / SC ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )	43,8 (15,6)	92,1 (8,6)	<0,0001
Diámetro AI (mm)	47 (7)	57 (7)	0,009
VTDVI ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )	36,1 (16,6)	60,5 (23,4)	0,012
PSAP (mmHg)	56 (16)	59 (21)	0,656
E/e' septal	14,2 (6,1)	16,3 (4,6)	0,377
Onda E	87 (28)	112 (17)	0,030
Onda e' septal	6,6 (2,3)	7,1 (2,3)	0,622
TAPSE	21 (4)	20 (4)	0,807
FEVI Simpson	65,8 (7,3)	59,0 (7,1)	0,022
FEVI Teichholz	62,9 (9,9)	61,2 (6,3)	0,659
dP/dtVI	1980 (699)	1194 (310)	0,003

AI: Aurícula izquierda; dP/dt VI: Diferencial presión-tiempo del ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrica; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre mortalidad o reingreso por IC e IM funcional moderada.

#### **E. Comparación entre pacientes que ingresan por primera vez y aquellos con historia de IC previa.**

Entre los pacientes que ingresaban por primera vez por IC descompensada se observó IM funcional en el 49,1% de los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las principales variables clínicas entre los pacientes con IM y sin IM funcional (distribución de los FRCV, historia de neumopatía,

fibrilación auricular, enfermedad coronaria). Aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa al analizar la edad media entre ambos grupos, se observó que el porcentaje de pacientes con edad superior a 85 años era mayor entre aquellos con IM funcional frente a los que no. La FEVI estimada por Simpson fue superior en los pacientes con IM funcional que ingresaban por primera vez que en aquellos con ingresos previos por este motivo: 66,4% (DE 6,9) frente a 62% (DE 7,7),  $p = 0,032$ . No se encontraron diferencias significativas entre el resto de variables ecocardiográficas analizadas: volumen y diámetro auricular, VTDVI, FEVI por Teichholz,  $dp/dt$  VI, E/e' medial, velocidad de onda E, TAPSE.

Entre los pacientes con IM funcional, la PSAP media estimada ecocardiográficamente era superior entre los pacientes que ingresaban por primera vez, en el límite de la significación estadística: 61 mmHg (DE 16) frente a 51 mmHg (DE 17) en los pacientes con ingresos previos,  $p = 0,05$ ). Entre los pacientes sin IM, la PSAP era discretamente superior entre los pacientes que no tenían IM funcional, pero sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,814$ ). En el grupo de pacientes con IM funcional el porcentaje de pacientes con PSAP superior a 55 mmHg resultó significativamente superior en el grupo de pacientes que ingresaba por primera vez ( $p = 0,047$ ), mientras que entre los pacientes sin IM no se encontraron diferencias significativas (Tabla 66).

**Tabla 66. Hipertensión pulmonar e IM funcional: historia de ingresos por IC**

IM funcional	Primer ingreso	Ingresos previos	p
PSAP >55mmHg	14 (66,7)	7 (33%)	0,047
PSAP <55mmHg	8 (36,4)	14 (63,6)	

IM: Insuficiencia mitral; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Al analizar la mortalidad de estos pacientes, se observó que los pacientes con historia de ingresos previos por IC descompensada y en los que existía IM funcional en el ecocardiograma fallecían el 37,9%, frente al 14,3% de entre aquellos sin ingresos previos (RR 1,38; IC 95% 1,00 – 1,90,  $p = 0,043$ ). Al analizar la relación en los pacientes con IM funcional y el objetivo combinado ingresos por IC-mortalidad al año por cualquier causa se observó un incremento de riesgo entre los pacientes con ingresos previos por IC (RR 1,93; 1,05 – 3,55,  $p = 0,24$ ).



# ÍNDICE DE TABLAS

## K. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca .....	23
Tabla 2. Clasificación de la severidad de la estenosis aórtica .....	52
Tabla 3. Clasificación de la severidad de la estenosis mitral.....	53
Tabla 4. Evaluación de la insuficiencia mitral.....	54
Tabla 5. Estimación de la presión en aurícula derecha .....	56
Tabla 6. Características sociodemográficas (global y por sexo).....	66
Tabla 7. Factores de riesgo cardiovascular (global y por sexo).....	66
Tabla 8. Antecedentes de cardiopatía isquémica. ....	67
Tabla 9. Antecedentes de fibrilación auricular (global y por sexo).....	68
Tabla 10. Comorbilidad: distribución global y por sexo. ....	70
Tabla 11. Criterios de Framingham: distribución de los criterios mayores.....	72
Tabla 12. Criterios de Framingham: distribución de los criterios menores. ....	72
Tabla 13. Factores precipitantes identificados.....	73
Tabla 14. Anticoagulación en pacientes en tratamiento con acenocumarol.....	76
Tabla 15. Resumen de las principales variables analíticas .....	77
Tabla 16. Valores ecocardiográficos ajustados por superficie corporal y sexo. ....	78
Tabla 17. Valores ecocardiográficos en el estudio Doppler y Doppler tisular. ....	79
Tabla 18. Relación entre variables y tiempo de realización del estudio ecocardiográfico .....	80
Tabla 19. Correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar y otras variables .....	81
Tabla 20. Relación entre signos ecocardiográficos de HTP severa y disfunción VD .....	82
Tabla 21. Análisis multivariable: disfunción sistólica del ventrículo derecho.....	83
Tabla 22. Modificaciones en el tratamiento farmacológico.....	86
Tabla 23. Causas de muerte en función del tiempo de seguimiento.....	88
Tabla 24. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular .....	89
Tabla 25. Comorbilidad y mortalidad. ....	90
Tabla 26. Situación hemodinámica y evolución clínica durante el ingreso.....	91
Tabla 27. Análisis de parámetros ecocardiográficos en función de la mortalidad .....	92
Tabla 28. Distribución de valores analíticos en relación con la mortalidad.....	94

Tabla 29. Riesgo de mortalidad según deciles de NT proBNP.....	96
Tabla 30. Riesgo de mortalidad según cuartiles de NT proBNP .....	97
Tabla 31. Mortalidad en función del tratamiento prescrito al alta.....	100
Tabla 32. Análisis multivariable de mortalidad en pacientes con IC FEP .....	102
Tabla 33. Distribución de la muestra en función del número de ingresos al año.....	103
Tabla 34. Situación clínica al ingreso: diferencias entre los pacientes con / sin reingresos por IC.....	105
Tabla 35. Rehospitalización por IC: hallazgos ecocardiográficos .....	106
Tabla 36. Rehospitalización por IC: variables analíticas .....	107
Tabla 37. Rehospitalización por IC: tratamiento prescrito al alta.....	109
Tabla 38. Distribución de los pacientes libres de reingreso por IC durante el seguimiento .....	110
Tabla 39. Análisis de regresión de Cox .....	112
Tabla 40. Supervivencia al año de los pacientes sin ingresos previos por IC.....	114
Tabla 41. Resumen de las principales diferencias entre pacientes con IC FEP en función del sexo.....	203
Tabla 42. Análisis univariado de mortalidad por cualquier causa entre varones .....	206
Tabla 43. Análisis univariado de mortalidad por cualquier causa entre mujeres.....	207
Tabla 44. Análisis multivariable: mortalidad en mujeres .....	207
Tabla 45. Análisis multivariable: mortalidad en varones .....	207
Tabla 46. Análisis univariado de rehospitalización por IC en varones. ....	208
Tabla 47. Análisis univariado de rehospitalización por IC en mujeres.....	208
Tabla 48. Resumen de las principales diferencias entre los pacientes con IC FEP en función de la edad. ....	209
Tabla 49. Análisis univariado de mortalidad en pacientes octogenarios.....	212
Tabla 50. Análisis multivariable: mortalidad en pacientes octogenarios. ....	212
Tabla 51. Análisis univariado de rehospitalización por IC en pacientes octogenarios	213
Tabla 52. Diferencias entre los pacientes en función de la Unidad Médica .....	214
Tabla 53. Factor precipitante de IC: diferencias entre Unidades Médicas .....	215
Tabla 54. Situación clínica al ingreso: diferencias entre Unidades Médicas.....	216
Tabla 55. Parámetros analíticos y ecocardiográficos: diferencias entre Unidades Médicas.....	216

Tabla 56. Determinantes de ingreso en Medicina Interna: Análisis multivariable de regresión logística.....	217
Tabla 57. Tratamiento al alta en función del servicio en el que ingresan.....	220
Tabla 58. Distribución de la obesidad en función de los criterios diagnósticos de Paulus .....	222
Tabla 59. Distribución de la obesidad en función de los criterios diagnósticos de Paulus .....	222
Tabla 60. Resumen de las principales diferencias de los pacientes en función de la obesidad .....	224
Tabla 61. Resumen de las principales diferencias en los pacientes en función de la anemia .....	229
Tabla 62. Diferencias entre parámetros ecocardiográficos en función de la insuficiencia mitral .....	233
Tabla 63. IM funcional en los pacientes en ritmo sinusal .....	236
Tabla 64. IM funcional en los pacientes en fibrilación auricular.....	237
Tabla 65. Diferencias ecocardiográficas en función de la severidad de la insuficiencia mitral .....	238
Tabla 66. Hipertensión pulmonar e IM funcional: historia de ingresos por IC .....	239



# ÍNDICE DE FIGURAS

## L. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (Paulus et al) .....	25
Figura 2. Criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada de la Sociedad Europea de Cardiología .....	28
Figura 3. Diagrama de inclusión de pacientes en el estudio. ....	64
Figura 4. Distribución de la muestra según los criterios de Paulus et al.....	64
Figura 5. Distribución de la muestra según los criterios de la SEC.....	65
Figura 6. Antecedentes de fibrilación auricular .....	67
Figura 7. Índice de Charlson ajustado por edad .....	69
Figura 8. Índice de Charlson (versión abreviada) .....	69
Figura 9. Infección como factor precipitante del episodio de IC .....	73
Figura 10. Tratamiento farmacológico antihipertensivo / antianginoso .....	74
Figura 11. Hipertensión pulmonar .....	81
Figura 12. Tratamiento farmacológico antihipertensivo / antianginoso al alta .....	85
Figura 13. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según TAPSE.....	93
Figura 14. Mediana de NT-proBNP en función de la mortalidad .....	95
Figura 15. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según NT proBNP .....	96
Figura 16. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según albuminemia.....	97
Figura 17. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según CA 125.....	98
Figura 18. Área bajo la curva del riesgo de mortalidad según CA 125 en varones.....	99
Figura 19. Causas de reingreso hospitalario al año.....	103
Figura 20. Área bajo la curva: rehospitalización por IC según NT proBNP.....	108
Figura 21. Curva de Kaplan Meier: taquicardia al ingreso .....	111
Figura 22. Curva de Kaplan Meier: tratamiento con diurético de asa al alta .....	111
Figura 23. Curva de Kaplan Meier: NT proBNP .....	112
Figura 24. Curva Kaplan Meier: disfunción sistólica del ventrículo derecho .....	113
Figura 25. Curva Kaplan Meier: taquicardia al ingreso y mortalidad al año .....	114
Figura 26. GRD 127 durante los años 2007-2012.....	119
Figura 27. Estancia media: GRD 127.....	120
Figura 28. GRD 127 en función de la edad .....	120

Figura 29. Ingresos en Medicina Interna en función de la edad .....	121
Figura 30. Ingresos en Cardiología en función de la edad.....	121
Figura 31. Tratamiento al alta: Cardiología .....	218
Figura 32. Tratamiento al alta: Medicina Interna.....	218
Figura 33. Índice de masa corporal y mortalidad .....	226



# **BIBLIOGRAFÍA**

## M. BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Michael, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787.
2. 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. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
3. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):317-327.
4. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(7):1565-1574.
5. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012;126(1):65-75.
6. 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(3):251-259.
7. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(12):1123-1133.

8. Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ, Whellan DJ, Kitzman DW, Aurigemma GP, et al. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med* 2006;166(1):112-118.
9. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285(26):1441-1446.
10. Maestre A, Gil V, Gallego J, Aznar J, Mora A, Martin-Hidalgo A. Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: cross-sectional study. *J Eval Clin Pract* 2009;15(1):55-61.
11. Jimeno Sainz A, Gil V, Merino J, Garcia M, Jordan A, Guerrero L. Validity of Framingham criteria as a clinical test for systolic heart failure. *Rev Clin Esp* 2006;206(10):495-498.
12. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(7):990-1003.
13. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101(17):2118-2121.
14. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-2550.
15. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation* 2009;120(9):802-809.
16. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62(2):25A-30A.
17. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27(1):65-75.

18. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail* 2013;15(6):604-613.
19. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1948.
20. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009;11(9):855-862.
21. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33(14):1750-1757.
22. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355(3):260-269.
23. Van Veldhuisen DJ, McMurray JJ. Pharmacological treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a glimpse of light at the end of the tunnel? *Eur J Heart Fail* 2013;15(1):5-8.
24. Rickenbacher P, Pfisterer M, Burkard T, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D, et al. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2012;14(11):1218-1229.
25. Boletín oficial de la Comunidad de Madrid. Orden de 11 de febrero de 1986, de la Consejería de Salud y Bienestar Social, por la que se desarrolla el Decreto 146/1985, de 12 de diciembre, de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios, 1986.
26. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29(2):270-276.

27. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31(10):1925-1938.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-63.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
30. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
31. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117(12):1003-1009.
32. Dubin D. *Electrocardiografía práctica*. 3ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana de ediciones; 1986.
33. Oh J, Seward J, Jamil Tajik A. *The echo manual*. 3rd ed. Minnesota: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
34. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):179-184.
35. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-2747.

36. Vilacosta I, San Román JA, Fuster V. Insuficiencia cardiaca diastólica. In: Menarini, editor. Insuficiencia cardiaca. 1ª ed. España: Menarini; 2010.
37. Macin SM, Perna ER, Cimbaro Canella JP, Alvarenga P, Pantich R, Rios N, et al. Differences in clinical profile and outcome in patients with decompensated heart failure and systolic dysfunction or preserved systolic function. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(1):45-52.
38. Morales MA, Prediletto R, Rossi G, Catapano G, Lombardi M, Rovai D. Routine Chest X-ray: Still Valuable for the Assessment of Left Ventricular Size and Function in the Era of Super Machines? *J Clin Imaging Sci* 2012;2:25-7514.96540. Epub 2012 May 23.
39. Lam CS, Carson PE, Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Komajda M, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2012;5(5):571-578.
40. Conde-Martel A, Formiga F, Perez-Bocanegra C, Armengou-Arxe A, Muela-Molinero A, Sanchez-Sanchez C, et al. Clinical characteristics and one-year survival in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger. *Eur J Intern Med* 2013;24(4):339-345.
41. Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49(4):241-251.
42. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol* 2011;26(6):562-568.
43. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 1995;26(6 Pt 1):979-983.
44. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(11):1057-1065.

45. Grandi AM, Venco A, Barzizza F, Scalise F, Pantaleo P, Finardi G. Influence of age and sex on left ventricular anatomy and function in normals. *Cardiology* 1992;81(1):8-13.
46. Indicadores de Desarrollo Sostenible. Esperanza de vida al nacer. Brecha de género. Instituto Nacional de Estadística. 2011; Disponible en: [http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout](http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout). Acceso en Diciembre, 2013.
47. Redondo-Bermejo B, Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Penafiel-Verdu P, Saura-Espin D, Garrido-Bravo IP, et al. Influence of gender on the clinical characteristics and prognosis of patients hospitalized for heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(11):1135-1143.
48. Varela Roman A, Grigorian Shamagian L, Bandin Dieguez MA, Rigueiro Veloso P, Gonzalez-Juanatey JR. Influence of sex on mortality in hospitalized patients with congestive heart failure and preserved or depressed systolic function. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(10):1171-1180.
49. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1892-1898.
50. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333(18):1190-1195.
51. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9):1137-1146.
52. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation* 1990;81(2 Suppl):III48-53.

53. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients  $\geq$  65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 2001;87(4):413-419.
54. Dai DF, Chen T, Johnson SC, Szeto H, Rabinovitch PS. Cardiac aging: from molecular mechanisms to significance in human health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2012;16(12):1492-1526.
55. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296(18):2209-2216.
56. Stein GY, Kremer A, Shochat T, Bental T, Korenfeld R, Abramson E, et al. The diversity of heart failure in a hospitalized population: the role of age. *J Card Fail* 2012;18(8):645-653.
57. Wolmark Y, Gaubert-Dahan M, Tubach F, Zerah T. Heart failure in hospitalized elderly subjects in geriatric department: Poor and unusual clinical signs. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:S27-S28.
58. Hancock HC, Close H, Mason JM, Murphy JJ, Fuat A, Singh R, et al. High prevalence of undetected heart failure in long-term care residents: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) study. *Eur J Heart Fail* 2013;15(2):158-165.
59. Mogensen UM, Ersboll M, Andersen M, Andersson C, Hassager C, Torp-Pedersen C, et al. Clinical characteristics and major comorbidities in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger age groups. *Eur J Heart Fail* 2011;13(11):1216-1223.
60. Leibowitz D, Stessman-Lande I, Jacobs J, Cohen A, Weiss AT, Ein-Mor E, et al. Cardiac structure and function in persons 85 years of age. *Am J Cardiol* 2011;108(3):465-470.
61. Chenevier-Gobeaux C, Delerme S, Allo JC, Arthaud M, Claessens YE, Ekindjian OG, et al. B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. *Clin Biochem* 2008;41(13):1049-1054.

62. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91(5):606.
63. Berdague P, Caffin PY, Barazer I, Vergnes C, Sedighian S, Letrillard S, et al. Use of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. *Am Heart J* 2006;151(3):690-698.
64. Roman-Sanchez P, Conthe P, Garcia-Alegria J, Forteza-Rey J, Montero M, Montoto C. Factors influencing medical treatment of heart failure patients in Spanish internal medicine departments: a national survey. *QJM* 2005;98(2):127-138.
65. Juilliere Y, Suty-Selton C, Riant E, Darracq JP, Dellinger A, Labarre JP, et al. Prescription of cardiovascular drugs in the French ODIN cohort of heart failure patients according to age and type of chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(1):21-32.
66. Carrasco-Sanchez FJ, Paez-Rubio MI, Garcia-Moreno JM, Vazquez-Garcia I, Araujo-Sanabria J, Pujo-de la Llave E. Predictive variables for mortality in elderly patients hospitalized due to heart failure with preserved ejection fraction. *Med Clin (Barc)* 2013;141(10):423-429.
67. Garcia Castelo A, Muniz Garcia J, Sesma Sanchez P, Castro Beiras A, Grupo de estudio INCARGAL. Use of diagnostic and therapeutic resources in patients hospitalized for heart failure: influence of admission ward type (INCARGAL Study). *Rev Esp Cardiol* 2003;56(1):49-56.
68. Howlett JG, Cox JL, Haddad H, Stanley J, McDonald M, Johnstone DE. Physician specialty and quality of care for CHF: different patients or different patterns of practice? *Can J Cardiol* 2003;19(4):371-377.
69. Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DS, Tu JV. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation* 2003;108(2):184-191.

70. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni AP, et al. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure; the OSCUR study. Outcome dello Scompensamento Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse. *Eur Heart J* 2001;22(7):596-604.
71. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53(23):2150-2158.
72. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial (RAAM-PEF). *J Card Fail* 2011;17(8):634-642.
73. Rector TS, Carson PE, Anand IS, McMurray JJ, Zile MR, McKelvie RS, et al. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2012;5(2):217-225.
74. Tulner LR, Van Campen JP, Kuper IM, Gijzen GJ, Koks CH, Mac Gillavry MR, et al. Reasons for undertreatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging* 2010;27(1):39-50.
75. Ansari M, Alexander M, Tutar A, Bello D, Massie BM. Cardiology participation improves outcomes in patients with new-onset heart failure in the outpatient setting. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):62-68.
76. Indridason OS, Coffman CJ, Oddone EZ. Is specialty care associated with improved survival of patients with congestive heart failure? *Am Heart J* 2003;145(2):300-309.
77. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105(3):373-377.

78. Zapatero A, Barba R, Gonzalez N, Losa JE, Plaza S, Canora J, et al. Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65(5):421-426.
79. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1439-1444.
80. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156(1):13-22.
81. Guder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Wanner C, Koller MT, et al. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):563-571.
82. Puig T, Ferrero-Gregori A, Roig E, Vazquez R, Gonzalez-Juanatey JR, Pascual-Figal D, et al. Prognostic Value of Body Mass Index and Waist Circumference in Patients With Chronic Heart Failure (Spanish REDINSCOR Registry). *Rev Esp Cardiol* 2014;67(2):101-106.
83. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J* 2010;159(1):75-80.
84. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):324-331.
85. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. Perception of symptoms is out of proportion to cardiac pathology in patients with "diastolic heart failure". *Heart* 2008;94(6):748-753.
86. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56(3):221-229.

87. Montero Perez-Barquero M, Conthe Gutierrez P, Roman Sanchez P, Garcia Alegria J, Forteza-Rey J, Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca de Sociedad Espanola de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). Morbidity from patients admitted for heart failure in the departments of internal medicine. *Rev Clin Esp* 2010;210(4):149-158.
88. Marechaux S, Six-Carpentier MM, Bouabdallaoui N, Montaigne D, Bauchart JJ, Mouquet F, et al. Prognostic importance of comorbidities in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels* 2011;26(3):313-320.
89. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(11):998-1005.
90. Diaconu C. Undiagnosed heart failure in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail Suppl* 2011;10:S72.
91. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264(4):361-369.
92. Kwon BJ, Kim DB, Jang SW, Yoo KD, Moon KW, Shim BJ, et al. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2010;12(12):1339-1344.
93. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009;121(4):76-81.
94. Triposkiadis FK, Skoularigis J. Prevalence and importance of comorbidities in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9(4):354-362.
95. Kim JE, Kim SM, Lee SY, Bae JW, Hwang KK, Kim DW, et al. Anemia and mortality in patients with heart failure associated with preserved LV ejection fraction in Korean acute heart failure registry. *Eur Heart J* 2011;32:908.

96. Noumi B, Teruya S, Salomon S, Helmke S, Maurer MS. Blood volume measurements in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: implications for diagnosing anemia. *Congest Heart Fail* 2011;17(1):14-18.
97. Karia D, Ra H, Hoque M, Huda N, Afiniwala M, Verma N. Impact of anemia on hemodynamics in patients with diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail Suppl* 2010;9:S215.
98. Westenbrink BD, de Boer RA, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options. *Curr Opin Cardiol* 2008;23(2):141-147.
99. Grigorian Shamagian L, Varela Roman A, Garcia-Acuna JM, Mazon Ramos P, Virgos Lamela A, Gonzalez-Juanatey JR. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart* 2006;92(6):780-784.
100. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhya B, Wesley-Farrington D, et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol* 2004;93(8):1055-1057.
101. Santilli G, Tarantini L, Baio P, Senni M. Diagnosis and treatment of anemia in heart failure patients. *G Ital Cardiol (Rome)* 2011;12(5):319-326.
102. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract* 2008;62(2):281-286.
103. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 2011;13(1):61-67.
104. Green P, Babu B, Teruya S, Helmke S, Weinsaft J, Maurer M. Impact of epoetin alfa on LV structure, function, and pressure-volume relations as assessed by cardiac magnetic resonance - The heart failure preserved ejection fraction (HFPEF) anemia trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(13):E1008.

105. Maurer MS, Teruya S, Chakraborty B, Helmke S, Mancini D. Treating anemia in older adults with heart failure with a preserved ejection fraction with epoetin alfa: single-blind randomized clinical trial of safety and efficacy. *Circ Heart Fail* 2013;6(2):254-263.
106. Silverberg DS, Schwartz D, Schwartz I, Ben Assa E. The missed opportunities to diagnose and treat iron deficiency in patients hospitalized with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2164-2166.
107. Sherazi S, Zareba W. Diastolic heart failure: predictors of mortality. *Cardiol J* 2011;18(3):222-232.
108. Parissis JT, Ikonomidis I, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Delgado J, Farmakis D, et al. Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality in acute heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2011;107(1):79-84.
109. Tehrani F, Phan A, Morrissey R, Chien C, Rafique A, Schwarz ER. Prognostic value of anemia in elderly patients with diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(10):A196.
110. Barthez O, Eicher JC, Saint-Pierre F, Soto FX, Ressencourt O, Wolf JE. Acute heart failure and preserved systolic function: can we explain all only by the diastolic dysfunction? A prospective study on 145 patients hospitalized for acute pulmonary edema. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99(12):1178-1183.
111. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113(6):1489-1494.
112. Zareba KM, Shenkman HJ, Bisognano JD. Predictive value of admission electrocardiography in patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2008;14(4):173-179.
113. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, et al. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2014;16(3):309-316.

114. Maeder MT, Kaye DM. Differential impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* 2012;155(2):249-256.
115. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):76-84.
116. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107(5):659-663.
117. Roux E, Pieri B, Bergeri I, Jauffret B, Villeneuve L, Arques S. Precipitating factors associated with diastolic heart failure in the elderly. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003;52(5):308-312.
118. Carrasco-Sanchez FJ, Ortiz-Lopez E, Galisteo-Almeda L, Camacho-Vazquez C, Ruiz-Frutos C, Pujol-De La Llave E. Prognostic importance of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Clin Esp* 2010;210(10):489-496.
119. Tavassoli N, Perrin A, Bérard E, Gillette S, Vellas B, Rolland Y; REAL.FR Group. Factors associated with undertreatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13(6):425-33.
120. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, Califf RM, Blazing MA, Al-Khatib SM. Is Rhythm-Control Superior to Rate-Control in Patients with Atrial Fibrillation and Diastolic Heart Failure? *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2010;15(3):209-217.
121. Ebrahimi R, Feliciano Z, Hajsadeghi F, Babaei H, Ahmadi N. Association of atrial fibrillation on long term survival in patients with diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(13):E619.
122. Zareba KM, Shenkman HJ, Bisognano JD. Comparison of acute electrocardiographic presentation in patients with diastolic vs systolic heart failure. *Congestive Heart Fail* 2009;15(4):165-169.

123. Donal E, Lund LH, Oger E, Hage C, Persson H, Reynaud A, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction included in the Karolinska Rennes (KaRen) study. *Arch Cardiovasc Dis* 2013.
124. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-781.
125. Hummel SL, Skorcz S, Koelling TM. Prolonged electrocardiogram QRS duration independently predicts long-term mortality in patients hospitalized for heart failure with preserved systolic function. *J Card Fail* 2009;15(7):553-560.
126. Jain AC, Mehta MC. Etiologies of left bundle branch block and correlations with hemodynamic and angiographic findings. *Am J Cardiol* 2003;91(11):1375-1378.
127. Dhingra R, Ho Nam B, Benjamin EJ, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB S, et al. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(5):685-689.
128. Mukoyama M, FAU - Nakao K, Nakao K, FAU - Hosoda K, Hosoda K, FAU - Suga S, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. - *J Clin Invest.*1991 Apr;87(4):1402-12. (0021-9738 (Print); 0021-9738 (Linking)).
129. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90(1):195.
130. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332(6159):78.
131. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in

patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135((5 Pt 1)):825.

132. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh HSuga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96(3):1280.

133. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides--relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998;280(23):1983.

134. James KB, Troughton RW, Feldschuh J, Soltis D, Thomas D, Fouad-Tarazi F. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study. *Am Heart J* 2005;150(5):984.

135. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134(5):437.

136. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):261.

137. Lainchbury JG, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, Yandle TG, Richards AM. Regional plasma levels of cardiac peptides and their response to acute neutral endopeptidase inhibition in man. *Clin Sci (Lond)* 1998;95(5):547.

138. Maack T, Okolicany J, Koh GY, Price DA. Functional properties of atrial natriuretic factor receptors. *Semin Nephrol* 1993;13(1):50.

139. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail* 2009;11(9):832.

140. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(10):884.

141. Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system. *Clin Chim Acta* 2001;305((1-2)):181.
142. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(8):942.
143. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355(9210):1126.
144. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Omland T, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161.
145. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948.
146. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008;101(3A):29.
147. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002;324(7352):1498.
148. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(4):384.
149. El Mahmoud R, Alibay Y, Brun-Ney D, Boulard JC, Dubourg O, Puy H, et al. [Type B natriuretic peptide (BNP) versus n-terminal type B natriuretic propeptide in the

diagnosis of cardiac failure in the elderly over 75 population]. Arch Mal Coeur Vaiss 2006;99(3):201.

150. Sanz MP, Borque L, Rus A, Vicente B, Ramirez Y, Lasa L. Comparison of BNP and NT-proBNP assays in the approach to the emergency diagnosis of acute dyspnea. J Clin Lab Anal 2006;20(6):227.

151. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. Clin Chem 2007;53(5):813.

152. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. Eur J Heart Fail 2004;6(3):289.

153. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. J Am Coll Cardiol 2003;41(11):2010-2017.

154. O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, Anwaruddin S, Krauser DG, Tung R, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. J Card Fail 2005;11(5 suppl):S9.

155. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. J Appl Physiol 2005;99(5):1676-1680.

156. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. J Am Coll Cardiol. 2006 3;47(1):91-7.

157. Goetze JP, Jensen G, Moller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest* 2006;36(1):8-15.
158. DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008;101(3A):82-88.
159. DeFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem* 2007;53(8):1511-1519.
160. De Denus S, Lavoie J, Ducharme A, O'Meara E, Racine N, Sirois MG, et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol* 2012;28(1):62.
161. Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, Kitzman DW, Han J, Kop WJ, et al. Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail* 2009;2(4):303.
162. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure - Comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):742-748.
163. Maeder MT, Mariani JA, Kaye DM. Hemodynamic determinants of myocardial B-type natriuretic peptide release: relative contributions of systolic and diastolic wall stress. *Hypertension* 2010;56(4):682.
164. Bettencourt P, Azevedo A, Fonseca L, Araujo JP, Ferreira S, Almeida R, et al. Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by NT-proBNP variations during hospitalization. *Int J Cardiol* 2007;117(1):75-79.
165. Carlsen CM, Bay M, Kirk V, Gotze JP, Kober 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(3):240-247.

166. Cleland JGF, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: A report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2012;14(5):487-494.

167. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail* 2011;4(5):569-577.

168. Yilmaz MB, Nikolaou M, Cohen Solal A. Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for CA-125? *Eur J Heart Fail* 2011;13(6):579-583.

169. Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoyneck van Papendrecht AA, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol* 1994;47(3):263-265.

170. Colombo PC, Jorde UP. The active role of venous congestion in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(1):5-8.

171. Dibbs Z, Thornby J, White BG, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1935-1942.

172. Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Ozerol I, Varol E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8(3):270-274.

173. Huang F, Chen J, Liu Y, Zhang K, Wang J, Huang H. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: the mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis. *Med Hypotheses* 2012;79(3):381-383.

174. De Gennaro L, Brunetti ND, Montrone D, De Rosa F, Cuculo A, Di Biase M. Inflammatory activation and carbohydrate antigen-125 levels in subjects with atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest* 2012;42(4):371-375.
175. Minana G, Palau P, Nunez J, Sanchis J. The tumor marker CA-125 and heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(10):1213-1214.
176. Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem* 1999;45(10):1695-1707.
177. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1805-1811.
178. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail* 2005;7(2):199-203.
179. Kobayashi E, Ueda Y, Matsuzaki S, Yokoyama T, Kimura T, Yoshino K, et al. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(11):1902-1912.
180. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J* 1999;137(6):1044-1049.
181. Kouris NT, Kontogianni DD, Papoulia EP, Goranitou GS, Zaharos ID, Grassos HA, et al. Clinical and prognostic value of elevated CA125 levels in patients with congestive heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2006;47(5):269-274.
182. Nunez J, Nunez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodi V, Martinez-Brotos A, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart* 2007;93(6):716-721.

183. Mansour IN, Napan S, Tarek Alahdab M, Stamos TD. Carbohydrate antigen 125 predicts long-term mortality in African American patients with acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2010;16(1):15-20.
184. Topatan B, Basaran A. CA-125 and heart failure: deja vu or "still to be seen". *Int J Cardiol* 2010;145(3):626-629.
185. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. *Int J Cardiol* 2011;149(1):80-82.
186. Yilmaz MB, Zorlu A, Dogan OT, Karahan O, Tandogan I, Akkurt I. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol* 2011;34(4):244-248.
187. Hung CL, Hung TC, Liu CC, Wu YJ, Kuo JY, Hou CJ, et al. Relation of carbohydrate antigen-125 to left atrial remodeling and its prognostic usefulness in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction in women. *Am J Cardiol* 2012;110(7):993-1000.
188. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail* 2011;17(6):451-458.
189. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002;90(12):1405-1409.
190. Alvarez AM, Mukherjee D. Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure. *Int J Angiol* 2011;20(3):135-142.
191. Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Anguita-Sanchez MP, Castillo-Dominguez JC, Garcia-Fuertes D, Crespín-Crespín M, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(9):752-758.
192. Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, et al. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol* 2013;169(3):219-224.

193. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155(5):883-889.
194. Liu M, Chan CP, Yan BP, Zhang Q, Lam YY, Li RJ, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012;14(1):39-44.
195. Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology. *Nefrologia* 2006;26(6):658-665.
196. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):221-226.
197. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(1):61-67.
198. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-1539.
199. Martinez-Santos P, Vilacosta I. Cardiorenal syndrome: an unsolved clinical problem. *Int J Nephrol* 2011;2011:913029.
200. Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, Gensini GF. Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Nephrol* 2011;2011:634903.
201. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circ Heart Fail* 2012;5(3):309-314.
202. Rusinaru D, Buiciuc O, Houpe D, Tribouilloy C. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2011;147(2):278-282.

203. Tschope C, Paulus WJ. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. *Circulation* 2009;120(9):810-20; discussion 820.
204. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1206-1207.
205. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, Jr, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA* 2011;306(8):856-863.
206. Gardin JM, Savage DD, Ware JH, Henry WL. Effect of age, sex, and body surface area on echocardiographic left ventricular wall mass in normal subjects. *Hypertension* 1987;9(2 Pt 2):II36-9.
207. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003;146(3):411-419.
208. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102(15):1788-1794.
209. Kim WS, Park SH. Correlation between N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Doppler Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Filling Pressure in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011;19(1):26.
210. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller W, Schultheiss H. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26(21):2277-2284.
211. Okura H, Kubo T, Asawa K, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, et al. Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure patients with preserved systolic function. *Circ J* 2009;73(1):86-91.

212. Almeida P, Rodrigues J, Lourenco P, Maciel MJ, Bettencourt P. Prognostic significance of applying the European Society of Cardiology consensus algorithm for heart failure with preserved systolic function diagnosis. *Clin Cardiol* 2012;35(12):770-776.
213. Arques S, Roux E, Ambrosi P, Sbragia P, Gelisse R, Pieri B, et al. Accuracy of bedside tissue Doppler echocardiography for the prediction of in-hospital mortality in elderly patients with acute heart failure with preserved left ventricular systolic function. comparison with B-type natriuretic peptide measurement. *Int J Cardiol* 2007;123(1):69-72.
214. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-2537.
215. Taleb M, Khuder S, Tinkel J, Khouri SJ. The diagnostic accuracy of Doppler echocardiography in assessment of pulmonary artery systolic pressure: a meta-analysis. *Echocardiography* 2013;30(3):258-265.
216. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):615-621.
217. Sun YJ, Zeng WJ, He JG. Accuracy of transthoracic Doppler echocardiography in the estimation of pulmonary artery systolic pressures. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;91(28):1945-1948.
218. Testani JM, St John Sutton MG, Wiegers SE, Khera AV, Shannon RP, Kirkpatrick JN. Accuracy of noninvasively determined pulmonary artery systolic pressure. *Am J Cardiol* 2010;105(8):1192-1197.

219. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(13):1119-1126.
220. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):257-265.
221. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010;106(2):284-286.
222. Rifaie O, El-Damanhory H, Amr M, Nammass W. Prevalence and predictors of pulmonary hypertension in elderly patients with isolated diastolic heart failure. *Kardiol Pol* 2010;68(6):655-661.
223. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119(20):2663-2670.
224. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(3):222-231.
225. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Kober L, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99(8):1146-1150.
226. Agarwal R, Shah SJ, Foreman AJ, Glassner C, Bartolome SD, Safdar Z, et al. Risk assessment in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved ejection fraction. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(5):467-477.
227. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(1):81-95.

228. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713; quiz 786-8.
229. Segers VF, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Pulmonary hypertension and right heart failure in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: pathophysiology and natural history. *Curr Opin Cardiol* 2012;27(3):273-280.
230. Zakir RM, Al-Dehneh A, Maher J, Saric M, Berkowitz RL. Right ventricular failure in patients with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction: an underrecognized clinical entity. *Congest Heart Fail* 2007;13(3):164-169.
231. Delgado JF. The right heart and pulmonary circulation (III). The pulmonary circulation in heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(3):334-345.
232. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, Bruce CJ, Redfield MM, Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(6):733-737.
233. Kjaergaard J, Iversen KK, Akkan D, Moller JE, Kober LV, Torp-Pedersen C, et al. Predictors of right ventricular function as measured by tricuspid annular plane systolic excursion in heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:51-7120-7-51.
234. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, Khaleva O, Lewinter C, Hobkirk J, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. *J Card Fail* 2012;18(3):216-225.
235. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010;140(3):272-278.

236. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305(9):H1373-81.
237. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1214-1219.
238. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451-2496.
239. Marechaux S, Neicu DV, Braun S, Richardson M, Delsart P, Bouabdallaoui N, et al. Functional mitral regurgitation: a link to pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2011;17(10):806-812.
240. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(2):198-207.
241. Tanimoto M, Pai RG. Effect of isolated left atrial enlargement on mitral annular size and valve competence. *Am J Cardiol* 1996;77(9):769-774.
242. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86(3):323-337.
243. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1993;72(14):1074-1076.
244. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, Costacurta GA, Parry WR. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 1991;122(3 Pt 1):763-771.

245. Ennezat PV, Marechaux S, Pibarot P, Le Jemtel TH. Secondary mitral regurgitation in heart failure with reduced or preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiology* 2013;125(2):110-117.
246. Waller BF, Bloch T, Barker BG, Roe SJ, Hawley DA, Pless JC, et al. The old-age heart: aging changes of the normal elderly heart and cardiovascular disease in 12 necropsy patients aged 90 to 101 years. *Cardiol Clin* 1984;2(4):753-779.
247. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, Chaves PH, Newman AB, Manolio TA. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J* 2006;151(1):39-47.
248. Fink N, Adler Y, Wisner I, Sagie A. Association between mitral annulus calcification and atherosclerosis. *Harefuah* 2001;140(9):838-43, 894.
249. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(14):1474-1481.
250. Inami S, Matsuda R, Toyoda S, Hata Y, Taguchi I, Abe S. Risk of heart failure due to a combination of mild mitral regurgitation and impaired distensibility of the left ventricle in patients with old myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2008;31(12):567-571.
251. Marechaux S, Terrade J, Biaisque F, Lefetz Y, Deturck R, Asseman P, et al. Exercise-induced functional mitral regurgitation in heart failure and preserved ejection fraction: a new entity. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(4):E14.
252. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114(20):2138-2147.
253. Lapu-Bula R, Robert A, Van Craeynest D, D'Hondt AM, Gerber BL, Pasquet A, et al. Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2002;106(11):1342-1348.

254. Alvarez Lopez M, Alcala Lopez JE, Baun Mellado O, Tercedor Sanchez L, Ramirez Hernandez JA, Rodriguez Padial L, et al. Usefulness of the Doppler index delta P/delta t in the evaluation of left ventricular systolic dysfunction. *Rev Esp Cardiol* 1997;50(2):105-110.
255. Chen C, Rodriguez L, Guerrero JL, Marshall S, Levine RA, Weyman AE, et al. Noninvasive estimation of the instantaneous first derivative of left ventricular pressure using continuous-wave Doppler echocardiography. *Circulation* 1991;83(6):2101-2110.
256. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):153-159.
257. Das A, Abraham S, Deswal A. Advances in the treatment of heart failure with a preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol* 2008;23(3):233-240.
258. Bernal J, Pitta SR, Thatai D. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diastolic heart failure: Potential for pharmacologic intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(6):373-381.
259. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27(19):2338-2345.
260. Shah R, Wang Y, Foody JM. Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients  $\geq 65$  years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008;101(2):217-222.
261. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359(23):2456-2467.
262. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients

with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309(8):781-791.

263. Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, Anand IS, Kim HY, Harty B, et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2013;6(2):184-192.

264. Ahmed A, Zhang Y, Mujib M, Arora T, Feller M, Kilgore M, et al. Use of Beta-Blockers and Reduction in All-Cause Mortality in Hospitalized Medicare Beneficiaries with Acute Diastolic Heart Failure: a Propensity-Matched Study of the Optimize-Hf. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(14):E222-E222.

265. Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Castillo F, Jimenez-Navarro M, Crespo M, et al. Differences in outcome of heart failure with preserved or depressed systolic function in patients older than 70 years who receive beta blockers. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(1):22-28.

266. Van Kraaij DJ, Jansen RW, Bouwels LH, Gribnau FW, Hoefnagels WH. Furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2000;85(12):1461-1466.

267. Yip GWK, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JWH, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: A randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2008;94(5):573-580.

268. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: The ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114(5):397-403.

269. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):263-271.

270. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Stefanadis C. Statins in heart failure-With preserved and reduced ejection fraction. An update. *Pharmacol Ther* 2013.

271. Fukuta H, Little WC. Statin therapy in diastolic heart failure. *Cardiol Rev* 2005;22(11):25-28.
272. Sanchez Agudo L, Cornudella R, Estopa Miro R, Molinos Martin L, Servera Pieras E. Guidelines for indications and use of domiciliary continuous oxygen (DCO) therapy. SEPAR guidelines. *Arch Bronconeumol* 1998;34(2):87-94.
273. Cranston JM, Crockett A, Currow D, Ekstrom M. WITHDRAWN: Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD004769.
274. Peltier M, Houpe D, Cohen-Solal A, Beguin M, Levy F, Tribouilloy C. Treatment practices in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a prospective observational study. *Int J Cardiol* 2007;118(3):363-369.
275. Ezekowitz JA, Lee DS, Tu JV, Newman AM, McAlister FA. Comparison of one-year outcome (death and rehospitalization) in hospitalized heart failure patients with left ventricular ejection fraction >50% versus those with ejection fraction <50%. *Am J Cardiol* 2008;102(1):79-83.
276. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010;121(12):1393-1405.
277. Ahmed A. Low-dose digoxin and reduction in mortality and morbidity in older adults with mild to moderate systolic and diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:337-338.
278. Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yamada S, et al. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2012;76(7):1662-1669.
279. Tribouilloy C, Rusinaru D, Leborgne L, Mahjoub H, Szymanski C, Houpe D, et al. In-hospital mortality and prognostic factors in patients admitted for new-onset heart

failure with preserved or reduced ejection fraction: a prospective observational study. Arch Cardiovasc Dis 2008;101(4):226-234.

280. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). Circ Heart Fail 2011;4(1):27-35.



## **N. SUMMARY**

### **Background**

Heart failure (HF) is an emerging disease with a considerable mortality. It encompasses a wide spectrum of different phenotypes, which makes its diagnosis and prognosis a challenge for clinicians. In order to improve the management of these patients, the HF syndrome has been divided according to the left ventricle ejection function (LVEF) into two different entities: HF with systolic dysfunction (LVEF < 50%) and HF with preserved ejection fraction (LVEF  $\geq$  50%). Even though the first one has been widely studied, there are many aspects related to the profile and prognosis of the HF with preserved ejection fraction (HF PEF) that remain unknown.

### **Key words**

Heart failure with preserved ejection fraction, N terminal probrain natriuretic peptide, diastolic dysfunction.

### **Aims**

The primary objective of this study was to describe the main features of hospitalized patients for HF PEF and the prognostic factors related to mortality or readmission for HF.

The secondary objectives were:

1. To describe the demographic and clinical characteristics of patients hospitalized for HF PEF in a secondary center.
2. To identify new resources to optimize HF PEF diagnosis in these patients.
3. To evaluate the prognostic factors related to mortality and readmission for HF.

## Methods

Data were collected prospectively from 221 consecutive patients who were admitted to the Cardiology or Internal Medicine Units of the *Hospital Universitario Fundación Alcorcón* (Madrid) from May 2011 through May 2012. All of them had an initial diagnosis of HF. Patients with a diagnosis of advanced chronic renal disease (5d stage) or high output heart failure (arteriovenous fistulas, hyperthyroidism, anemia or beriberi) were not included. A transthoracic echocardiography was performed within the first 24 hours after admission. Patients with a history of a congenital heart disease, those with a mitral or aortic prosthesis or severe mitral or aortic native valve disease and patients with a LVEF < 50% (measured by both Simpson's and Teichholz's methods) were excluded. Finally, 154 patients were enrolled. All patients fulfilled the Framingham criteria for diagnosis of HF. 97.4% met the required items for HF PEF proposed by the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines of HF (2012) and 94.2% accomplished those criteria established by Paulus et al for the diagnosis of HF PEF in 2007. All patients were followed for one year after discharge. Data related to HF rehospitalization and/or to all-cause mortality were collected during this period.

The demographic, clinical, functional and analytic factors were evaluated. The Charlson index of comorbidity was estimated in all patients, scaled from 0 to 3, with higher scores indicating more comorbidity. It included the following non-cardiac comorbidities: peripheral artery disease, cerebrovascular accident (CVA), dementia, chronic pulmonary disease, rheumatological disorders, acquired immunodeficiency syndrome, peptic ulcer disease, DM, liver disease, malignancy, and renal disease. Each comorbidity rank was equivalent to one decade of age, with 40 year taken as the zero rank for age. The abbreviate Charlson index, which excluded the age, was also calculated.

A laboratory test including the N-terminal probrain natriuretic peptide (NT proBNP), and the carbohydrate antigen 125 (CA 125), among other analytics parameters, was performed in every patient. Renal insufficiency was defined as an estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, calculated using the 4-variable Modification of Diet in Renal Disease formula. Anemia was considered if hemoglobin <13 g/dl in men and <12 g/dl in women. Obesity was defined as a body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>.

The analyses were done with the statistical analysis software SPSS 15.0 for Windows. The baseline variables were compared using Student's *t* test for continuous variables and the  $\chi^2$  tests of proportions for categorical variables. Data are presented as mean (SD) unless otherwise specified, and *p* values <0.05 were considered significant. The correlation coefficients were calculated by the linear model of Spearman. Multivariable logistic regression analysis was used to determine the independent association between mortality and those variables with clinical relevance or significant in the univariate analysis. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals are presented. Cox's proportional hazard models were used to estimate the hazard of readmission for HF PEF in patients without prior history of HF. Receiver operating characteristics (ROC) plot analysis was used to compare the prognostic utility of the factors related to a poor prognosis. Kaplan-Meier survival curves were generated, and the log-rank test was used to compare time to the first HF readmission, between patients without prior history of HF.

The Ethics Committee of the *Hospital Universitario Fundación Alcorcón* approved the study. All the patients signed the informed consent form before being incorporated to the study.

## **Results**

The average age was 81 years (SD 9) and 63% were female. Out of the 154 patients, 124 (80.5%) were admitted in the Internal Medicine Unit. Besides the Framingham's criteria for diagnosis of HF, 97.4% fulfilled the diagnosis criteria proposed by the most recent guidelines for management of HF published by the European Society of Cardiology in 2012. On the other hand, the 94.2% accomplished the criteria proposed by Paulus et al for diagnosis of HF PEF. Anaemia, hypertension and atrial fibrillation were the most prevalent comorbidities among these patients. Non-uniformity existed on pharmacological treatment in these patients.

The positive predictive value of an abnormal electrocardiogram for diagnosis of HF PEF according to the Paulus et al criteria, was 96.4% (*p* <0.0001). Obese patients were younger and had lower levels of NT proBNP.

Correlation analysis showed a significant relation with several items of the main criteria used for the diagnosis of HF PEF (NT proBNP and echocardiography parameters related to diastolic dysfunction). The median plasma concentration of NT proBNP at baseline was 1965 ng/l (IQR 4016), far superior to the cut off cut-off point for the diagnosis of HF PEF (above 220 ng/l).

Higher levels of CA 125 were associated with the presence of pleural effusion, one of the minor criterion of the Framingham's classification ( $p < 0.0001$ ). There was also a statistically significant correlation between the plasmatic levels of CA 125 and NT proBNP ( $r = 0.287$ ,  $p = 0.002$ ). In spite of these findings, a significant correlation between CA 125 and the echocardiographic criteria for the diagnosis of HF PEF was not demonstrated.

During follow up, 37 patients (24%) died. The cause of death could be ascertained in 25 of the 37 subjects who died on follow-up. 37.8% of deaths among these patients were attributed to cardiovascular events. The mortality rate was 24%.

On the basis of the Charlson index, severely ill patients had a higher risk of death (RR 6.0; 0.86 – 41.54 CI 95%,  $p = 0.021$ ). After adjusting for age, there was no statistical difference between groups.

In the same way, the univariate analysis showed a significant relation between mortality and right ventricular systolic dysfunction. Other parameters correlated with pulmonary hypertension, like the systolic eccentricity index also was identified as a prognostic factor in these patients. Obesity was related to a lower risk of all-cause mortality.

Both, hypoalbuminemia and elevated levels of NT pro BNP were associated to a higher risk of death. A baseline level of CA 125 higher than 31.4 U/ml predicted 1-year mortality with 70.4% sensitivity and 58.9% specificity (RR 2.58, 95% CI 1,23 to 5,43;  $p = 0.008$ ). In female patients who died, the median value of CA 125 was 38.3 U/ml (RIQ 62.1), while in the male sample was higher, 81.4 U/ml (RIQ 107,2),  $p = 0,172$ . In view of these gender differences, the risk of mortality according to a threshold of CA 125 greater than 31.4 U/ml was analyzed in both groups. In the univariate analysis, a CA 125 level greater than 31.4 U/ml in male patients was related to a significant

increase in risk of death (RR 4.72, 95% CI 1.09 to 20.37;  $p=0.017$ ), but not among women.

In multivariable analysis, age over 80 years (OR 5.59; 1.60-22.48 CI 95%,  $p = 0.008$ ), plasma N-terminal brain natriuretic peptide (NT proBNP) higher than the median (OR 5.36; 1.84-15.65 CI 95%,  $p = 0.002$ ) and the need of chronic oxygen therapy (OR 4.19; 1.51-11.59 CI 95%,  $p = 0.006$ ) were associated with a higher risk of mortality. Out of the 82 patients without a prior history of HF, the Cox regression model identified plasma level of NT proBNP higher than 1822.5ng/l (HR 3.67; 1.22-11.05 CI 95%,  $p = 0.021$ ) as the single most important independent predictor of readmission for HF.

## **Discussion**

Despite the current criteria proposed by the main scientific societies, the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HF PEF) remains a challenge for clinicians. The percentage of the patients included in this study with a diagnosis of HF was >90%, regardless of the classification criteria utilized. An abnormal electrocardiogram may be a helpful tool to optimize diagnosis in these patients.

The coexistence of several comorbidities, as obesity or chronic pulmonary obstructive disease (COPD), can difficult an accurate diagnosis. Obesity has been paradoxically associated with higher survival rates compared with normal-weight patients. We propound that HF PEF in these patients is probably overrated. Diagnosis criteria for these patients must be reviewed.

The average age of the sample was 81 (SD 9). The echocardiographic diagnosis criteria are less specific in elderly patients. Age was a significant predictor of mortality in these patients.

Increased left-sided filling pressure leads to pulmonary hypertension in HF PEF patients. This situation contributes to develop right heart failure. The present study found significant, independent prognostic information from right ventricular systolic dysfunction in these patients.

Multiple biomarkers have been explored to help to establish a prognostic stratification in HF PEF patients. The amino terminal probrain natriuretic peptide (NT proBNP) role in these patients is universally recognized. Recently, another biomarker has emerged as a useful prognostic marker in HF: the carbohydrate antigen 125, a high molecular weight glycoprotein produced by epithelial serosal cells as a response to mechanical stress and inflammatory processes. In previous studies CA 125 has been related to systolic dysfunction. However, there was a lack of evidence for the impact of CA 125 in hospitalized patients with HF PEF. This study has shown the prognostic significance of this marker in these patients.

Although hypoalbuminaemia has been related to a poor prognosis in patients with HF, little is known about its role in HF PEF. The results of this study suggest an association between hypoalbuminaemia and right heart failure in these patients. Further investigations are warranted to confirm this relation.

Out of the patients without a prior history of HF, NT proBNP level was the main predictor of readmission for HF.

### **Limitations**

As this was an observational study, the results may be affected by assessment and treatment regimens that were not standardized. Patients admitted to the Cardiology or Internal Medicine Units were included. This may exclude severely ill patients, like the ones admitted to the Critical Care Unit. A telephonic interview was performed to collect data related to follow up, which may influence in the lack of information of the mortality cause of death at discharge. The small sample size may undermine the reliability of our results. Large prospective randomized trials should be conducted to confirm their clinical applicability.

## Conclusions

HF PEF is common among octogenarians, women and patients with a history of arterial hypertension, anaemia and atrial fibrillation. Our results suggest that the cut-off point of the NT proBNP for diagnosis of HF PEF in hospitalized patients should be reconsidered. This study also highlights the utility of the ECG for optimizing the diagnosis in these patients.

This study also emphasizes the role played by classic HF prognostic factors (like hypoalbuminaemia) in HF PEF. Emerging biomarkers, such as the CA 125, should have the potential to become relevant for predicting prognosis in these patients.

Pulmonary hypertension must be taken into account in these patients. Our results encourage further investigations of new therapeutic strategies in this field.

Age, increased plasma levels of NT proBNP and long-term supplemental oxygen therapy are related to poor prognosis at follow up in these patients.

