

## ORIGINAL

# Factores pronósticos de mortalidad de la insuficiencia cardíaca en una cohorte del noroeste de España. Estudio EPICOUR

J. López Castro<sup>a,\*</sup>, R. Almazán Ortega<sup>b</sup>, M. Pérez De Juan Romero<sup>c</sup>  
y J.R. González Juanatey<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Complexo Hospitalario de Ourense, Ourense, España

<sup>b</sup>Unidad de Apoyo a la Investigación, Complexo Hospitalario de Ourense, Ourense, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología del Complexo Hospitalario de Ourense, Ourense, España

<sup>d</sup>Departamento de Cardiología, Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 19 de octubre de 2009; aceptado el 19 de febrero de 2010

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2010

## PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca;  
Epidemiología;  
Supervivencia;  
Factores de riesgo;  
Pronóstico;  
Mortalidad

## Resumen

**Objetivos:** La insuficiencia cardíaca (IC) supone un importante problema de salud pública, tanto por su elevada morbimortalidad como por el alto coste sanitario que provoca. Se realiza este estudio para estudiar la supervivencia de pacientes con IC en relación con la función ventricular y otros posibles factores de riesgo (FR) asociados con el pronóstico de la IC.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes, prospectivo, considerando como potenciales participantes a cualquier paciente hospitalizado por IC entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2002 (5.318 pacientes), a quien se le hubiese realizado ecocardiografía que mostrase disfunción sistólica ó diastólica (2.387 pacientes). Se eligió por muestreo aleatorio simple una muestra de 384 pacientes, transcurridos al menos 24 meses tras el episodio índice de hospitalización. La medición principal residió en la supervivencia y en las diferencias observadas en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de la clase funcional (CF) de IC y de otras características clínicas y epidemiológicas. Se utilizaron las pruebas de Kaplan-Meier, del log-rank y de Cox.

**Resultados:** La edad media fue de 74,84 años (rango: 36–95). 53,4% varones y 56,5% primer ingreso. El antecedente personal más frecuente fue hipertensión arterial (HTA) (59,9%), seguido de valvulopatía (41,9%) y enfermedad coronaria (EC) (26,8%). El 44,3% presentaban fibrilación-flutter auricular (FA). La supervivencia global observada a los 5 años fue de 47,9% y la específica por IC de 74,8%. No hubo diferencias significativas en supervivencia entre pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada (IC-FSP) y aquellos con disfunción sistólica ( $p=0,248$ ). Son factores pronósticos de mortalidad por IC la CF basal previa al ingreso avanzada (Hazard ratio (HR) 5,37), el deterioro de filtrado glomerular (FG) (HR 0,98), la hipoalbuminemia (HR 0,59), la

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlcastro126@gmail.com](mailto:jlcastro126@gmail.com) (J. López Castro).

hiponatremia (HR 0,93), y la hipertotasemia (HR 1,79). El índice de Castelli superior a 4,5 se halla en el límite de la significación estadística.

**Conclusiones:** La supervivencia global observada a los 5 años es similar a la de otras series publicadas, siendo la específica por IC algo inferior, no habiendo diferencias en la supervivencia respecto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Destacan como factores pronósticos de mortalidad por IC la hipoalbuminemia, la hipertotasemia y el índice de Castelli elevado.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Heart failure;  
Epidemiology;  
Survival;  
Risk factors;  
Prognosis;  
Mortality

#### Mortality prognosis factors in heart failure in a cohort of North-West Spain. EPICOUR study

#### Abstract

**Aims:** Heart failure (HF) is a serious health problem in Spain because it has a high mortality rate and causes considerable costs to the health-care system. This paper presents a study made in the Spanish province of Ourense to study the survival of patients with HF related to the ventricular function or other possible risk factors (RF) associated with the HF prognosis.

**Material and methods:** A prospective cohort study was performed, considering any patient hospitalized due to HF from 1 January 1999 to 31 December 2002 (5318 patients) who had undergone an echocardiography that showed systolic or diastolic dysfunction as potential participants (2387 patients). After at least 24 months of the index episode of hospitalization, a sample of 2384 patients was chosen by random sampling. The principal measurement was based on survival and the differences observed in the performance of the left ventricular ejection fraction, of functional class (FC) of HF and of other clinical and epidemiological characteristics. The Kaplan-Meier, log-rank and Cox tests were used.

**Results:** Mean age of the patients 74.84 (range 36–95); 53.4% males and 56.5% first admission. The most common antecedent was arterial hypertension (HTA) (59.9%), followed by valvulopathy (41.9%) and heart disease (HD) (26.8%). A total of 44.3% of the patients had atrial fibrillation-flutter (AF). Global survival at 5 years was 47.9% and specific survival rate for HF was 74.8%. There were no significant differences in survival between patients with heart failure and *preserved systolic function* (HF-PSF) and those who suffered *systolic dysfunction* ( $p=0.248$ ). **Prognostic factors of mortality** in patients with HF are: advanced functional class (class III–IV) prior to admission (Hazard ratio [HR] 5.37), deterioration of the glomerular filtration rate (GFR) (HR 0.98), hypoalbuminemia (HR 0.59), hyponatremia (HR 0.93) and hyperkalemia (HR 1.79). The Castelli index higher than 4.5 is in the limit of statistical significance.

**Conclusions:** Global survival rate observed at 5 years of research is similar to the results found in already-published papers. Specific survival rate for HF is lower and there are no differences in the survival rate with regard to the left ventricle ejection fraction ( $E_f$ ). However, we show that hypoalbuminemia, hyperkalemia and high Castelli index are important prognostic factors of mortality in patients with HF.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un grave problema de salud pública. Afecta principalmente a ancianos y en países desarrollados la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad coronaria (EC) son sus principales causas. La EC constituye la causa subyacente en 2 tercios de los pacientes con disfunción ventricular izquierda. La etiología isquémica predomina en varones y la hipertensiva en mujeres. La miocardiopatía hipertrófica y la disfunción diastólica tienen mayor prevalencia en mujeres. La elevada prevalencia de IC y la previsión de que esta siga en aumento, convierten a esta patología en uno de los principales problemas sanitarios en los países desarrollados<sup>1</sup>. El número de hospitalizaciones y consultas motivados por la IC sigue en aumento y el pronóstico es uniformemente malo por la propia historia natural de la enfermedad, la elevada incidencia de muerte súbita y la comorbilidad asociada.

Numerosos trabajos confirman la relación entre mortalidad y la gravedad de la IC. A todo esto, debemos añadir el elevadísimo coste de la asistencia de la IC, que oscila entre el 1,0% y el 5,4% del coste sanitario total<sup>2</sup>.

La hipótesis fundamental de este trabajo postula que los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 50% presentan una supervivencia mayor que los que muestran FEVI deprimida (FEVI < 35%), que las clases funcionales III y IV de la New York Heart Association (NYHA) implican una mayor mortalidad independientemente de la FEVI y que el deterioro del filtrado glomerular (FG), la hipoalbuminemia, la hiponatremia y la anemia son parámetros que empeoran el pronóstico de la IC.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la supervivencia de pacientes con IC en relación con la función ventricular y otros posibles factores de riesgo (FR) asociados con el pronóstico de la IC.

Los datos disponibles relativos a las características generales y al pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) se derivan fundamentalmente de pacientes incluidos en ensayos clínicos con disfunción sistólica y escasa comorbilidad. Se mantiene en duda si estas observaciones serían aplicables a la generalidad de los pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna por IC, que con frecuencia presentan disfunción diastólica y mucha comorbilidad.

Los datos descritos en la literatura para los pacientes con IC parecen ser aplicables a la generalidad de los pacientes hospitalizados por este motivo en nuestros servicios de medicina interna.

## Material y métodos

### Pacientes

Se trata de un estudio de cohorte, prospectivo, de pacientes que habían sido hospitalizados por un episodio de IC.

Se consideró como potenciales participantes en el estudio a todos los pacientes ingresados en cualquier servicio del Complexo Hospitalario de Ourense (CHOU) entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2002 con diagnóstico principal de IC según criterios clínicos de Framingham y a los que se les hubiese realizado un ecocardiograma durante el ingreso que mostrase datos de disfunción sistólica o diastólica.

Fueron criterios de exclusión: edad menor de 14 años, enfermedad neoplásica en estadio avanzado o terminal de cualquier origen, patología degenerativa del SNC en fase avanzada, no disponer de ecocardiograma documentado en el ingreso o el no disponer de autorización (verbal y por escrito) para participar en el estudio.

Los pacientes fueron incluidos transcurrido un periodo de al menos 24 meses tras la hospitalización «índice».

### Mediciones

La medición principal residó en la supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio y en las diferencias observadas en la mortalidad en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que se dividió en <35%, 35–50% o >50%.

En la revisión del periodo de hospitalización que motivó la inclusión en el estudio se registraron diversas variables demográficas (edad, sexo, residencia urbana o rural), clínicas (antecedentes personales y signos-síntomas durante el ingreso), analíticas (perfil general, que no incluyó al péptido natriurético por no disponer de técnica durante la realización del estudio), electrocardiográficas, radiológicas, ecocardiográficas, tratamientos al alta y pronóstico.

Los pacientes fueron incluidos transcurrido un periodo de al menos 24 meses tras la hospitalización «índice». En aquellos pacientes que además accedieron, tras envío de correo postal con información detallada sobre el estudio y llamada telefónica, a acudir a una revisión posterior se les

realizó, pulsioximetría y toma de constantes vitales, exploración física completa así como revisión detallada de sus antecedentes personales interrogando específicamente sobre la actividad laboral actual desempeñada y el grado funcional basal.

Los fallecimientos se registraron al final del seguimiento (abril de 2006) al cruzar los datos recogidos de las historias clínicas con los del registro de mortalidad de Galicia, así como mediante contacto telefónico. Se registró qué pacientes habían fallecido y si la causa de muerte estaba relacionada o no con la IC.

Las determinaciones analíticas se hicieron en los laboratorios de nuestro centro con un equipo marca Synchron LX 20 Pro de la compañía Beckman Coulter. Para calcular el filtrado glomerular (FG) se utilizó el *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) según la siguiente fórmula:  $FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$  y el índice de Castelli calculado mediante la siguiente fórmula: colesterol total (CT)/lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Para los registros de electrocardiograma (ECG) se utilizó un aparato Hewlett Packard (HP) modelo PageWriter 100 y para las ecocardiografías 2 equipos: uno HP Sonos 5500 y otro Philips IE33.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar [DE] o intervalos de confianza al 95% [IC<sub>95%</sub>] para la media) y las cualitativas mediante tablas de frecuencias y porcentajes con sus IC<sub>95%</sub>.

El análisis bivariante se realizó mediante la prueba de la «t» de Student o la de la varianza (ANOVA) para variables cuantitativas. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba del  $\chi^2$ . El coeficiente de correlación de Pearson se usó para analizar la asociación entre variables cuantitativas. Se estimaron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meyer y se compararon mediante la prueba del log-rank. El análisis multivariante de la supervivencia y la estimación de los *Hazard Ratio* (HR, ‘riesgos relativos de supervivencia’) se efectuó mediante la prueba de riesgos proporcionales de Cox para obtener los riesgos de fallecer por IC, ajustando por aquellas variables potencialmente confusoras ó predictoras. Todos los cálculos se efectuaron con el programa SPSS 10.0.

El tamaño muestral se calculó con el programa EPIDAT 2.0. Se estimó que si la mortalidad por causa cardiovascular fuese del 20% para los pacientes con IC, admitiendo un error máximo del 4% y un nivel de seguridad (1- $\alpha$ ) del 95%, el tamaño muestral resultante sería de 384 pacientes y se eligió mediante muestreo aleatorio simple entre la totalidad de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión durante el periodo de estudio. Los pacientes incluidos fueron citados telefónicamente y mediante correo postal y se incluyó a los que otorgaron su consentimiento informado.

### Resultados

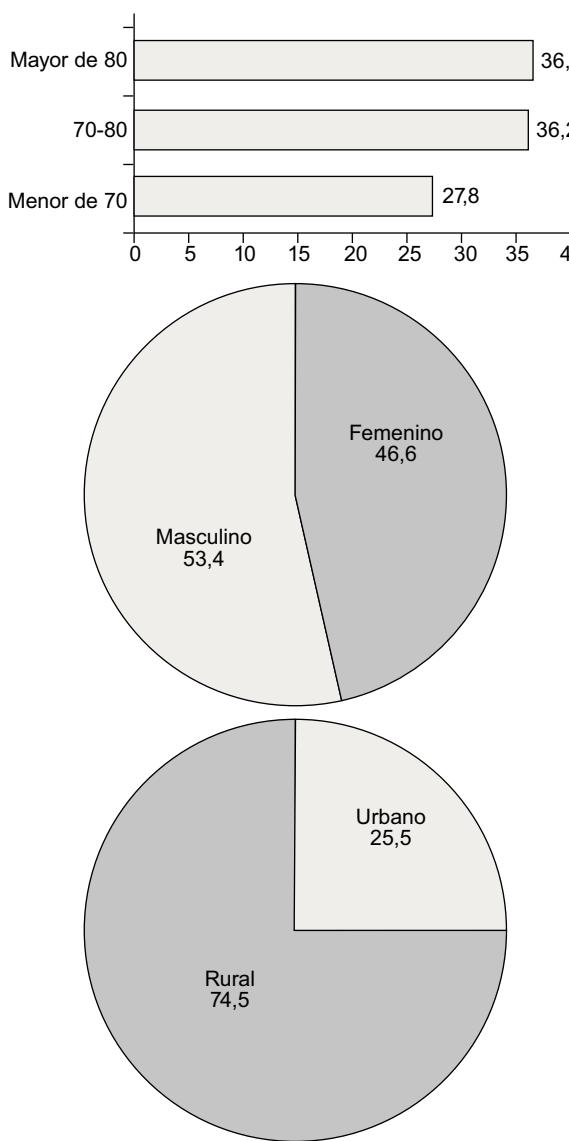
La población de referencia de nuestro centro es de 261.896 individuos. Durante el periodo de inclusión en el estudio

fueron hospitalizados por IC un total de 5.318 pacientes, efectuándose ecocardiografía transtorácica a 2.387 de ellos (44,88%), 384 de los cuales fueron incluidos en el estudio. La mediana de seguimiento fue de 58 meses (rango 40–76).

La distribución por sexos, edad y ámbito de residencia se resumen en la [figura 1](#). La edad media de los pacientes incluidos fue de 74,84 años (IC<sub>95%</sub>: 73,74–75,95; rango 36–95) siendo la edad media de las mujeres 4,3 años superior a la de los varones. Un tercio del total de pacientes fueron mayores de 80 años. El 53,4% eran varones y casi el 75% de la muestra pertenecía al sector poblacional rural ([fig. 1](#)).

La mayoría de los pacientes habían ingresado en los servicios de cardiología (51,6%) o medicina interna (39,8%). Más de la mitad de los pacientes (56,5%) incluidos lo fueron tras su primer ingreso por IC.

El antecedente personal más frecuentemente encontrado fue la HTA (59,9%), seguido de las valvulopatías (41,9%) y de la EC (26,8%). No se apreciaron diferencias entre sexos en la



**Figura 1** Distribución de la muestra según grupo etario, género y origen poblacional (%).

distribución de antecedentes personales como HTA, valvulopatías y diabetes mellitus (DM). Sin embargo, sí se observan diferencias en EC, angor estable, infarto agudo de miocardio (IAM) y hábito tabáquico presentes con mayor frecuencia en los varones ([tabla 1](#)). Salvo en el caso del tabaquismo, que disminuye al aumentar la edad ( $p=0,003$ ) y la hipercolesterolemia que resulta más frecuente en el grupo etario entre 70 y 80 años ( $p=0,02$ ), no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y la distribución de los FRCV. La mayor frecuencia de HTA se presenta en los mayores de 70 años y la de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en el intervalo entre 70 y 80 años. En cuanto a la edad media en función de la clase funcional (CF) basal de la NYHA previo a la hospitalización, se apreciaron diferencias significativas entre los grupos, encontrando una edad más alta en los grupos funcionales II y IV ( $p=0,027$ ). Según los datos clínicos se objetivó ortopnea al ingreso en 47,1% de los casos y disnea paroxística nocturna al ingreso en 31%.

Los principales datos analíticos durante la hospitalización inicial se resumen en la [tabla 2](#).

En lo referente a datos electrocardiográficos, merece la pena reseñar que en el ECG al ingreso un 44,3% de los pacientes presentaban arritmias supraventriculares y el 17,7% un trazado indicativo de necrosis ([tabla 3](#)). Tan solo 35 pacientes mostraban ritmo sinusal sin ninguna alteración electrocardiográfica (9,11% del total de pacientes).

Desde el punto de vista de la radiología el dato más frecuentemente observado en el ingreso índice es la cardiomegalía y el derrame pleural (58,9% del total) ([tabla 3](#)).

Los fármacos que incluidos con más frecuencia al alta de los episodios índice fueron en orden descendente: diuréticos no ahorreadores de K<sup>+</sup>, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) y antiagregantes plaquetarios, siendo de reseñar la baja frecuencia de prescripción de espironolactona y bloqueadores beta ([tabla 4](#)). En tan solo 4 pacientes (1%) se llegó a realizar trasplante cardíaco y en 16 (8,9%) cirugía valvular.

Con un tiempo de seguimiento comprendido entre 40 y 76 meses (mediana de seguimiento de 58 meses) se ha objetivado una mortalidad global del 53,2% y específica por IC del 20,6% ([tablas 5 y 6](#)). No hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad (global y específica por IC) por sexo ( $p=0,82$  y  $p=0,72$  respectivamente). Las mujeres presentaron con mayor frecuencia una FEVI conservada que los varones ( $p=0,0001$ ). No se evidenciaron diferencias significativas en la supervivencia entre los distintos grupos en función de la FEVI ni a la presencia de disfunción diastólica, así como tampoco en función del sexo, grado de anemia, ni presencia de FA o DMT2. En lo referente a la supervivencia según la CF basal de la NYHA previo a la hospitalización, existen diferencias significativas, observándose mayor mortalidad en la CF IV ([fig. 2](#)). El análisis multivariante reflejó que la mortalidad por IC se incrementaba en función de la edad (2% más por año), la CF IV (HR=5,37), el deterioro de la función renal y la presencia de alteraciones en las concentraciones séricas de sodio, potasio y albúmina ([tabla 7](#)). La presencia de antecedentes personales de EC parece empeorar la supervivencia (HR=1,48,  $p=0,074$ ), y aunque no alcance significación estadística, tendría relevancia clínica, por lo que merece ser resaltado.

**Tabla 1** Distribución según el sexo de los factores de riesgo cardiovascular previos al ingreso (en negrita los valores de p significativos)

|                                   | <i>Mujeres</i>    |                   | <i>Varones</i>    |                   | <i>p</i>     |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|
|                                   | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje</i> | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje</i> |              |
| <i>HTA</i>                        | 113               | 63,13             | 117               | 57,07             | 0,269        |
| <i>Valvulopatía</i>               | 74                | 41,34             | 87                | 42,44             | 0,909        |
| <i>EC</i>                         | 34                | 18,99             | 69                | 33,66             | <b>0,001</b> |
| <i>Diabetes mellitus</i>          | 42                | 23,46             | 49                | 23,90             | 0,984        |
| <i>Tabaquismo</i>                 | 4                 | 2,23              | 77                | 37,56             | <b>0,000</b> |
| <i>Fumador actual</i>             | 3                 | 1,68              | 37                | 18,05             | <b>0,000</b> |
| <i>Hipercolesterolemia</i>        | 39                | 21,79             | 33                | 16,09             | 0,195        |
| <i>Angor estable</i>              | 22                | 12,3              | 46                | 22,4              | <b>0,010</b> |
| <i>IAM</i>                        | 15                | 8,38              | 38                | 18,53             | <b>0,006</b> |
| <i>Enfermedad cerebrovascular</i> | 23                | 12,85             | 29                | 14,14             | 0,820        |
| <i>Arteriopatía periférica</i>    | 18                | 10,06             | 32                | 15,61             | 0,144        |
| <i>Angor inestable reciente</i>   | 15                | 8,4               | 28                | 13,65             | 0,140        |

**Tabla 2** Parámetros analíticos evaluados al ingreso

|                       | <i>Media</i> | <i>IC al 95%</i>       |                        |
|-----------------------|--------------|------------------------|------------------------|
|                       |              | <i>Limite inferior</i> | <i>Limite superior</i> |
| <i>Glucosa</i>        | 135,82       | 129,21                 | 142,44                 |
| <i>Na<sup>+</sup></i> | 137,74       | 137,34                 | 138,14                 |
| <i>K<sup>+</sup></i>  | 4,37         | 4,31                   | 4,43                   |
| <i>Urea</i>           | 71,24        | 66,47                  | 76,01                  |
| <i>Creatinina</i>     | 1,34         | 1,24                   | 1,43                   |
| <i>MDRD</i>           | 59,60        | 57,25                  | 61,95                  |
| <i>Hgb</i>            | 13,07        | 12,86                  | 13,29                  |
| <i>Albúmina</i>       | 3,45         | 3,37                   | 3,52                   |
| <i>CT</i>             | 183,56       | 176,61                 | 190,52                 |
| <i>LDL</i>            | 125,99       | 115,94                 | 136,03                 |
| <i>HDL</i>            | 51,26        | 46,67                  | 53,86                  |
| <i>Triglicéridos</i>  | 133,10       | 120,67                 | 145,52                 |
| <i>Ácido úrico</i>    | 7,51         | 7,11                   | 7,92                   |

**Tabla 4** Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria

|  | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje</i> |
|--|-------------------|-------------------|
| <i>Diuréticos (no ahorreadores de K<sup>+</sup>)</i> | 324               | 84,4              |
| <i>IECA</i>  | 226               | 58,9              |
| <i>Antiagregantes plaquetarios</i>                   | 169               | 44,0              |
| <i>Nitratos</i>                                      | 163               | 42,4              |
| <i>Digital</i>                                       | 161               | 41,9              |
| <i>Anticoagulantes orales</i>                        | 117               | 30,5              |
| <i>Espironolactona</i>                               | 90                | 23,4              |
| <i>Bloqueadores beta</i>                             | 63                | 16,4              |
| <i>Estatinas</i>                                     | 54                | 14,1              |
| <i>Calcioantagonistas</i>                            | 46                | 12,0              |
| <i>Insulina</i>                                      | 43                | 11,2              |
| <i>Oxígeno domiciliario</i>                          | 37                | 9,6               |
| <i>Antidiabéticos orales</i>                         | 21                | 5,5               |
| <i>ARA II</i>  | 21                | 5,5               |
| <i>Teofilinas</i>                                    | 11                | 2,9               |
| <i>Otros antihipertensivos</i>                       | 10                | 2,6               |
| <i>Fibratos</i>                                      | 2                 | 0,5               |
| <i>Otros hipolipemiantes</i>                         | 1                 | 0,3               |

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II;  
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

**Tabla 3** Datos electrocardiográficos y radiológicos al ingreso

|                                     | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje</i> |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Datos electrocardiográficos</i>  |                   |                   |
| <i>Ritmo sinusal</i>                | 213               | 55,5              |
| <i>FA/Flutter auricular</i>         | 170               | 44,3              |
| <i>Bloqueo intraventricular</i>     | 116               | 30,2              |
| <i>Bloqueo aurículo-ventricular</i> | 20                | 5,2               |
| <i>Trazados de necrosis</i>         | 68                | 17,7              |
| <i>Arritmias malignas</i>           | 3                 | 0,8               |
| <i>Datos radiológicos</i>           |                   |                   |
| <i>Cardiomegalia</i>                | 346               | 90,1              |
| <i>Derrame pleural</i>              | 226               | 58,9              |
| <i>Edema agudo de pulmón</i>        | 65                | 16,9              |

## Discusión

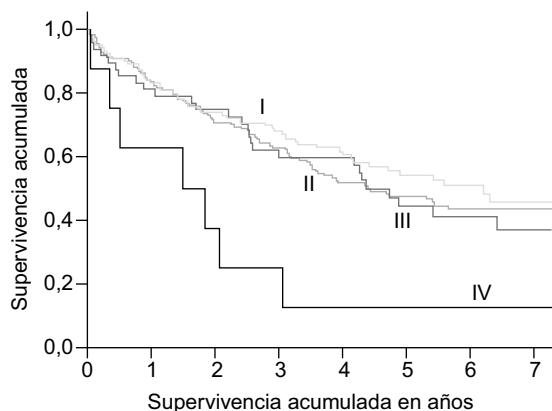
El 46,6% de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron mujeres. En la literatura sobre el tema las mujeres con IC presentan edad más avanzada y FEVI conservada (IC-FSP) en mayor porcentaje de casos que los varones<sup>3,4</sup>, lo cual constatamos en nuestro trabajo. *Komajda et al* en el subestudio de pacientes octogenarios del Euro Heart Failure Survey I también ha observado mayor mortalidad y comorbilidad en estos pacientes<sup>5</sup> al igual que en nuestro estudio en donde el 36,5% de los pacientes evaluados tuvieron edades superiores a los 80 años. En el trabajo

**Tabla 5** Mortalidad de los pacientes incluidos en el estudio

| Estado al cierre           | N   | Porcentaje | Edad media | Desviación estándar |
|----------------------------|-----|------------|------------|---------------------|
| Muerto por IC              | 79  | 20,6       | 78,53      | 8,91485             |
| Vivo                       | 171 | 44,5       | 71,06      | 11,83951            |
| Muerto sin relación con IC | 125 | 32,6       | 77,64      | 9,41982             |
| Desconocido                | 9   | 2,3        | 75,38      | 11,47537            |
| Total                      | 384 | 100,0      | 74,84      | 11,02888            |

Valor de  $\langle p \rangle < 0,001$ .**Tabla 6** Mortalidad según etiología

|                                      | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------------|------------|------------|
| IC refractaria                       | 63         | 29,41      |
| IC muerte súbita                     | 20         | 9,31       |
| Otras causas vasculares (IAM, ictus) | 90         | 42,15      |
| Neoplasias                           | 10         | 4,90       |
| Otras                                | 30         | 14,23      |
| Total                                | 213        |            |

**Figura 2** Supervivencia acumulada según la clase funcional basal de la NYHA.

de *Chen* et al, en el que se incluyeron 103 pacientes (76% mujeres) con  $FEV_1 > 45\%$ , se observó que la HTA era el factor de riesgo más importante, que se asociaba a IC diastólica y que el 64% de estos pacientes presentaban CF III/IV<sup>6</sup>. En otro trabajo prospectivo realizado en 14 centros asistenciales chilenos (372 pacientes en CF III-IV) comunicaron la HTA como la etiología más frecuente (35,2%) seguida de la EC (31,6%) y enfermedad valvular (14,9%). Los antecedentes personales más frecuentes eran HTA (69%), diabetes (35%), IAM (22%) y FA (28%)<sup>7</sup>. En el estudio INCARGAL, los pacientes tenían una edad media de  $75,5 \pm 12,4$  años ( $78,5 \pm 10,6$  en mujeres y  $72,7 \pm 13,5$  en varones) muy similar a la hallada en la serie que presentamos, existiendo también diferencias significativas en la media de edad según sexo. El 58,9% de los pacientes

**Tabla 7** Variables explicativas seleccionadas en el ajuste del modelo de Cox y Riesgos Relativo (HR) por unidad incrementada en cada variable excepto en la concentración sérica de sodio ( $Na^+$ ) y en el filtrado glomerular (MDRD) donde se muestra el HR para la disminución

|          | $\langle p \rangle$ | HR   | Intervalo de confianza al 95% |
|----------|---------------------|------|-------------------------------|
| Edad     | 0,05                | 1,02 | (1,001 a 1,042)               |
| $K^+$    | 0,000               | 1,79 | (1,30 a 2,48)                 |
| $Na^+$   | 0,005               | 0,93 | (0,88 a 0,97)                 |
| MDRD     | 0,026               | 0,98 | (0,977 a 0,998)               |
| Albúmina | 0,039               | 0,59 | (0,36 a 0,97)                 |

|          | Clase funcional de Insuficiencia Cardiaca |
|----------|---|
| NYHA I   | – 1,00 –                                  |
| NYHA II  | 0,894 1,03 (0,64 a 1,66)                  |
| NYHA III | 0,179 1,56 (0,81 a 3,003)                 |
| NYHA IV  | 0,000 5,37 (2,13 a 13,52)                 |

tenía HTA, el 31,8% EC, el 27,7% valvulopatía, el 28,4% DMT2 y el 32,5% EPOC (59,9%, 26,8%, 41,9%, 23,7% y 24,2% respectivamente según mis datos)<sup>8</sup>. En el estudio GALICAP, trabajo descriptivo, transversal y multicéntrico, realizado en la Comunidad Autónoma de Galicia con un total de 1.195 pacientes (48% varones), presentaban antecedentes de HTA el 82%, de dislipemia el 47%, de DMT2 el 31%, de FA el 49%, de valvulopatía el 35% y de EC el 32%<sup>9</sup>.

Con respecto a la situación funcional de nuestros pacientes, hemos hallado que las CF basales previas al ingreso I y II eran las más frecuentes ( $>70\%$  de los pacientes). A este respecto existe gran disparidad en la literatura en función del momento de medida de la CF (basal, en el momento del ingreso, durante una descompensación, al alta, etc.). En el registro BADAPIC aproximadamente la mitad de los pacientes se hallaban en CF I-II<sup>10</sup>, en el estudio INCARGAL se objetivó disnea en más del 90% de los pacientes<sup>8</sup> y en el estudio del grupo SEMI-IC casi el 80% de los pacientes presentaba CF II-III<sup>11</sup>. Quizá la CF basal tomada previamente al ingreso pudiera ser una de las circunstancias más útiles que expliquen la baja mortalidad observada en nuestra serie. En el trabajo de *Soriano* et al realizado en Atención Primaria (265 pacientes) se encontró también una elevada edad media, predominio del sexo femenino y de la HTA como factor causal más frecuente así como una importante comorbilidad<sup>12</sup>. Esto refuerza la idea

de una cierta similitud entre el perfil de IC de Atención Primaria y Hospitalaria y por tanto la necesidad de disponer de vías clínicas comunes para ambos niveles asistenciales que aseguren el adecuado manejo de los pacientes con IC.

En lo referente a los datos electrocardiográficos, en el trabajo de *Castro et al* (Grupo ÍCARO), tenían fibrilación-flutter auricular (FA) el 36% y bloqueo de rama izquierda el 16%, lo que contrasta con el 44,3% de FA y el 30% de bloqueos intraventriculares según nuestros datos<sup>7</sup>. En el estudio gallego de IC en Atención Primaria (GALICAP) por el contrario presentaban antecedentes de FA casi la mitad de la muestra (49%) aproximándose más a nuestros resultados<sup>9</sup>. Respecto a los datos radiológicos, cabe señalar que la cardiomegalia y el derrame pleural se observan frecuentemente en los datos publicados al margen de la población estudiada situándose en torno al 72–90% y el edema agudo de pulmón también se aprecia aunque con mayor variabilidad según los estudios: 18–49%<sup>10,13</sup>.

**Análisis comparativo de los diversos tratamientos médicos de la IC.** *Grigorian et al* evaluaron entre 1991 y 2002 la prescripción de fármacos en 1.252 pacientes hospitalizados por IC con función sistólica ventricular izquierda conservada y deprimida. Los pacientes presentaban edad media de  $69,4 \pm 11,7$  años y 767 (61,3%) eran varones. La función sistólica ventricular izquierda estaba conservada en 498 enfermos (39,8%). La prescripción de IECA, ARA II, espironolactona y bloqueadores beta se incrementó progresivamente en ambos patrones de disfunción. Más del 70% de los pacientes utilizaba diuréticos, con más frecuencia en el grupo con función sistólica ventricular izquierda deprimida; la utilización de digital mostró una marcada reducción en el grupo con función sistólica ventricular izquierda conservada. Existía un incremento del empleo de fármacos con efecto probado sobre la mortalidad y morbilidad de pacientes con IC congestiva; sin embargo, el empleo de bloqueadores beta y espironolactona era aún limitado<sup>14</sup>. En un subanálisis del estudio INCARGAL publicado en 2005 y realizado en la provincia de Ourense sobre un total de 279 pacientes se observó una baja prescripción de IECA, espironolactona y bloqueadores beta, tanto al ingreso como al alta de los pacientes y una mayor prescripción de digoxina en mujeres que en varones<sup>3</sup>. En el estudio GALICAP, los fármacos más prescritos fueron diuréticos (82%), IECA (48%), ARA II (29%) y bloqueadores beta (27%). En los pacientes con función sistólica deprimida se prescribieron más bloqueadores beta ( $p < 0,001$ ), IECA ( $p < 0,01$ ) y antialdosterónicos ( $p < 0,05$ )<sup>9</sup>. En el trabajo del Grupo ÍCARO (iniciado en enero de 2002), 39% de los pacientes recibieron IECA, 15% bloqueadores beta, 25% digoxina, 16% espironolactona y 53% furosemida<sup>7</sup>. En Europa, los bloqueadores beta en general son infrautilizados aunque los cardiólogos los usan con mayor frecuencia que otras especialidades médicas. En el trabajo de *Salvador et al.*, publicado en 2004 en el 52,3% de 1198 pacientes con IC no se prescribieron bloqueadores beta<sup>15</sup> y en nuestro estudio, realizado en fechas similares, el 83,4% no recibieron estos fármacos. En general se observa un incremento en la prescripción de IECA y ARA II tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, no obstante los diuréticos y la digoxina siguen siendo fármacos frecuentemente prescritos<sup>16</sup>. En lo referente a los bloqueadores beta, se han publicado reducciones de mortalidad y reingresos independientemente

de la presión arterial (PA) sistólica pretratamiento<sup>17</sup> lo cual los convierte en fármacos de primera línea incluso en pacientes normotensos con PA sistólica  $> 85$  mmHg. A pesar de la evidencia clínica a favor del empleo de estos fármacos en la IC, todavía se aprecia una infrautilización según resultados de trabajos recientes<sup>9</sup>. En ancianos se sigue observando una discreta utilización de los fármacos que han demostrado aumento de supervivencia<sup>5</sup>, debido sobre todo a un temor infundado a sus efectos secundarios o a la exacerbación de otras patologías.

**Pronóstico de la IC.** En nuestra serie hemos encontrado que las variables con valor pronóstico en la IC son tras el análisis bivariante las siguientes: edad,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , FG según ecuación MDRD, albúmina, hemoglobina (Hgb) y CF de la NYHA y en el análisis multivariante: edad,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , MDRD, albúmina y CF IV de la NYHA. En general en todos los estudios se destaca el pronóstico ominoso de la IC tanto con disfunción sistólica como con función sistólica preservada. En cuanto a la hiponatremia e hipopotasemia como factores pronósticos, su hallazgo es inconsistente aunque en nuestro trabajo sí se asoció con aumento de la mortalidad. Esto podría explicarse por la asociación bien documentada de desbalance electrolítico e insuficiencia renal. En algún estudio la hiponatremia se asoció con aumento de mortalidad<sup>18</sup> aunque otros autores no han hallado tal relación<sup>19</sup>. *Bettencourt et al* han comunicado que la CF de la NYHA, la etiología isquémica, la FEVI, el tiempo de deceleración de la onda E, el test de la marcha de 6 min, el  $\text{Na}^+$  sérico, el ácido úrico y los niveles de péptido natriurético auricular son factores predictores de mortalidad en pacientes IC<sup>18</sup>. *Heywood et al* han encontrado como posibles factores pronósticos a los siguientes: mejoría de la FEVI a los 6 meses, DMT2, edad, creatinina y nitrógeno ureico en sangre en el análisis univariante y mejoría de la FEVI a los 6 meses, edad, y nitrógeno ureico en sangre en el análisis multivariante. La mejoría de la FEVI fue el más importante predictor de supervivencia en pacientes con disfunción sistólica y los autores concluyen que la monitorización ecocardiográfica de los cambios en la FEVI tiene gran valor pronóstico<sup>20</sup>. En nuestro estudio, la FEVI tomada como medida aislada no tuvo valor pronóstico. *Lee et al* publicaron en 2003 un modelo de predicción clínica para pacientes con IC, en base a los resultados de un estudio retrospectivo en el que analizaban datos recogidos en las horas iniciales de presentación en el hospital, capaz de predecir la mortalidad por todas las causas a los 30 días y al año. Encontraron como factores predictivos en estas circunstancias a los siguientes: mayor edad, descenso de la PA sistólica, aumento de la frecuencia respiratoria, hiponatremia, aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico y enfermedades simultáneas (enfermedad cardiovascular, demencia, EPOC, cirrosis y cáncer)<sup>21</sup>. Estos factores son muy similares a los que comunicamos en nuestra serie prospectiva y que no hacen sino reforzar la idea de que los datos clínicos son buenos parámetros predictivos de mortalidad global y específica por IC.

Con los criterios clínicos utilizados en la mayor parte de los estudios epidemiológicos de los que disponemos actualmente es difícil conocer la realidad concreta en cuanto a mortalidad de la IC, que en todo caso es muy elevada<sup>22</sup>. *Martínez-Sellés et al* en una revisión retrospectiva de 1.358 ingresos por IC observaron que la disfunción ventricular se

correlacionó con incrementos en la mortalidad intrahospitalaria ( $OR=2,9$ )<sup>23</sup>. Brophy et al, en un modelo multivariante basado en 6.422 pacientes de 300 centros clínicos de Norteamérica obtuvieron como variables predictivas independientes de mortalidad a los 36 meses por IC a las siguientes: edad, FEVI, CF de la NYHA, índice cardiotorácico  $>50\%$ , signos o síntomas clínicos (criterios de Framingham), creatinina sérica, índice de masa corporal (IMC), PA sistólica, toma de nitratos y etiología isquémica por DMT2. Para la mortalidad a los 12 meses se utilizó la PA diastólica y se excluyeron edad, PA sistólica y nitratos<sup>24</sup>. Estas variables no precisan pruebas sofisticadas de laboratorio ni de imagen y actualmente hay sistemas de estratificación fáciles de emplear en el contexto clínico diario.

MacIntyre et al en sus investigaciones sobre 66.547 pacientes ingresados por vez primera con IC entre los años 1986 y 1995 observaron una mortalidad al año de 24,2% en los pacientes con menos de 55 años de edad, y del 58,1% en los mayores de 85 años y comunicaron que tanto la mortalidad a los 30 días como a largo plazo disminuyó a lo largo de la década considerada, un 26% en varones y 17% en mujeres la mortalidad a corto plazo (30 días) y un 18% en varones y 15% en mujeres respectivamente la mortalidad a largo plazo (1 año). Concluyeron que la mortalidad en la población general con IC es muy superior a la observada en ensayos clínicos, especialmente entre los ancianos, y que aunque la supervivencia ha aumentado significativamente en esos años, todavía podría ser muy mejorable<sup>25</sup>.

De entre los 5.255 pacientes incluidos en el estudio Rotterdam, 181 presentaron IC (109 los cuales eran mujeres) y su supervivencia al año y a los 5 años fue del de 89% y 59%, una de las más altas publicadas, y muy similar a la supervivencia global de nuestro estudio, aunque sigue constituyendo una mortalidad ajustada por edad 2 veces superior a la esperable en población sin IC. Los autores confirmaron un aumento de muerte súbita en los pacientes con IC de 5 veces y que el pronóstico empeoraba si se asociaban enfermedades concomitantes<sup>26</sup>.

La elevada supervivencia de los pacientes incluidos en nuestro estudio pudiera verse explicada por el sesgo de selección introducido al exigir la presencia de ecocardiografía en el ingreso en aras de un diagnóstico más fiable lo que podría dejar fuera del estudio pacientes con IC más evolucionada, cercana a su fases terminales.

Solis Olivares et al, en un estudio prospectivo sobre una muestra de 110 pacientes con disfunción sistólica (FEVI  $<40\%$ ) identificaron como factores de alto riesgo para eventos adversos cardiovasculares: edad  $>65$  años, sexo femenino, HTA, CF III-IV y taquicardia ventricular. Obtuvieron una mortalidad global a los 4 años del 26%, similar a la mortalidad específica obtenida en nuestro trabajo con un año más de seguimiento (25,2% a los 5 años)<sup>27</sup>. Nosotros observamos que no existen diferencias de mortalidad en función del sexo cuando se ajusta por edad de forma similar a autores como Vaccarino<sup>4</sup> y a diferencia de lo observado en otros estudios<sup>27</sup>.

Algunos trabajos no han apreciado diferencias en la supervivencia de la IC a pesar de los avances terapéuticos<sup>28</sup>, sin embargo, otros estudios realizados en esa misma época (1981-1991) muestran una reducción importante de la mortalidad (33% versus 16%), particularmente de la muerte súbita relacionada con la IC (del 20% al 8%)<sup>29</sup>.

En el estudio BADAPIC que incluyó a 3.909 pacientes con IC atendidos en 62 consultas de IC, la probabilidad de supervivencia a los 24 meses fue del 87%, la supervivencia libre de ingresos por IC del 80% y la supervivencia libre de eventos del 76%. La supervivencia fue similar para varones y mujeres, mayor para los pacientes menores de 70 años ( $p<0,05$ ) y ligeramente superior para los casos con FEVI  $>45\%$  ( $p=0,08$ ), aunque esa diferencia estaba en el límite de la significación estadística. El tratamiento utilizado en este registro estaba próximo a los estándares recomendados y la supervivencia a corto plazo fue muy elevada<sup>10</sup>. Estas observaciones apoyan que la aplicación de las guías de práctica clínica son capaces de disminuir la mortalidad global. Mención especial merecería el hipotético valor de las concentraciones séricas de colesterol total (CT) como factor de riesgo en la IC. Según nuestros resultados, un índice de Castelli elevado conllevaría una mayor mortalidad. Sin embargo otros trabajos han comprobado que valores más bajos CT en sangre se asociaban de forma significativa a incrementos en la mortalidad, fenómeno conocido como epidemiología reversa<sup>30</sup>. La explicación de este hallazgo aparentemente contradictorio a la luz de los conocimientos actuales pudiera encontrarse en la mayor influencia de concentraciones bajas de colesterol de alta densidad bajo sobre un CT total elevado en lo que a factor pronóstico de mortalidad se refiere.

**Limitaciones del estudio.** La calidad de los registros de información en los que se basan parte de los datos analizados fue en algunos casos deficiente, por ello se recurrió en todos los casos a las fuentes primarias de información. La fuente de datos de mortalidad en este estudio ha sido el registro de certificados de defunción y la «tarjeta sanitaria». Existe la posibilidad de que dichos certificados no estén correctamente cumplimentados en algún caso lo que nos llevaría a infraestimar los datos de mortalidad por IC, por este motivo se decidió elegir la mortalidad global por todas las causas como principal variable de estudio. Por otra parte, dado que un porcentaje no despreciable de pacientes fallecen en su hogar o en centros geriátricos con cuadros clínicos compatibles con IC y no son contabilizados como tales se produce de esta forma una pérdida de seguimiento. En cualquier caso en nuestra serie solo hemos registrado un 2,3% de pérdidas de seguimiento quizás debido a la baja movilidad geográfica de estos pacientes.

La muestra estudiada pertenece a una única área sanitaria, presenta una elevada edad media y todos los pacientes son de raza blanca, lo que limita la extrapolación de resultados a otras zonas geográficas, grupos etarios o etnias.

Los criterios diagnósticos utilizados son poco sensibles y específicos, motivo por el cual se prefirió incluir solo pacientes con ecocardiograma realizado, circunstancia que pudiera conllevar sesgos de selección de un subgrupo de pacientes en mejor situación clínica y mejor pronóstico.

La utilización de la FEVI como medida de función ventricular sistólica podría ser cuestionada y sugerir la utilización de otras (fracción de acortamiento, ...). Por otra parte la estratificación en FEVI  $>50\%$ , 35-50% y  $<35\%$  es totalmente artificial y no hay uniformidad en la literatura de modo que cada grupo de trabajo estratifica según criterio propio.

Los datos de pronóstico aportados deben tomarse con cautela, ya que algunos pacientes fueron incluidos a finales

de la década de los 90, cuando aún no estaban extendidas las últimas novedades terapéuticas para la IC.

## Conclusión

A pesar de estas limitaciones que tal vez aporten mayor aplicabilidad de los datos de este estudio a la generalidad de los pacientes hospitalizados por IC, podemos concluir que la supervivencia global observada a los 5 años (...) es similar a la de otras series publicadas, siendo la específica por IC algo inferior, sin que se aprecien diferencias en la supervivencia respecto a la FEVI. Entre los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con IC menos documentados en la literatura destacan la hipoalbuminemia, la hiperpotasemia y el índice de Castelli elevado.

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Gallega del Corazón, Galicia, España.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Ourense, especialmente de la Dra. María Jesús García.

## Bibliografía

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007-18.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:208-25.
3. López Castro J, Pérez de Juan Romero M, de Toro Santos M, Gayoso Díz P, González Juanatey JR. Estudio epidemiológico y clínico de la IC según género y grupo etario en la provincia de Ourense (cohorte de la comunidad gallega). *Arch Med [Revista on-line]* 2005 [consultado 23/11/2006]; Disponible en: <http://archivosdemedicina.com/files/1/pdf/insuficienciocardíaca1-1.pdf>.
4. Vaccarino V, Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. *Am Heart J*. 1999;138:835-42.
5. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Follath F, Swedberg K, Gitt A, et al. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2007;28: 1310-8.
6. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Kent RB, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy and impact of proposed diagnostic criteria. *J Card Fail*. 2002;8:279-87.
7. Castro P, Vukasovic JL, Garcés E, Sepúlveda L, Ferrada M, Alvarado S. IC en hospitales chilenos: resultados del Registro Nacional de IC, Grupo ICARO. *Rev Med Chil*. 2004;132: 655-62.
8. García Castelo A, Muñiz García J, Sesma Sánchez P, Castro Beiras A. Utilización recursos diagnósticos y terapéuticos en pacientes hospitalizados por IC: influencia del servicio de ingreso (estudio INCARGAL). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:49-56.
9. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, del Álamo-Alonso A, et al. Estudio gallego de IC en atención primaria (estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:373-83.
10. Anguita Sánchez M. Características clínicas, tratamiento y morbilidad a corto plazo de pacientes con IC controlados en consultas de específicas de IC. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1159-69.
11. Grupo de Trabajo de IC de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La IC en los servicios de medicina interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)*. 2002;118:605-10.
12. Soriano Palacios N, Brotons Cuixart C, Permanyer Miralda G, Moral Pelaez I, Alegre Valls I, Martí Montesa J. Medical care of patients with heart failure: clinical characteristics, determinants of prognosis and follow-up in primary care. *Aten Primaria*. 2002;29:531-9.
13. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all the incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998;98:2282-9.
14. Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Virgos Lamela A, Rigueiro Veloso P, García Acuña JM, González JR. Juanatey Evolución a largo plazo de la prescripción de fármacos en pacientes hospitalizados por IC congestiva. Influencia del patrón de disfunción. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:381-8.
15. Salvador JM, Sebaoun A, Sonntag F, Blanch P, Silver S, Aznar J, et al. Estudio europeo del tratamiento ambulatorio de la IC realizado por cardiólogos. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57: 1170-8.
16. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007;153:1021-8.
17. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1423-9.
18. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Fríoes F, Martins L, et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail*. 2000;6:306-13.
19. Domínguez Franco A, Peña Hernández J, Pérez Caravante M, Muñoz García A, Jiménez Navarro M, de Teresa Galván E. Significado pronóstico a largo plazo de la anemia en una población no seleccionada de pacientes con IC. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:370-1.
20. Heywood JT, Elatre W, Pai RG, Fabbri S, Huiskes B. Simple clinical criteria to determine the prognosis of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10:173-80.
21. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581-7.
22. Alonso-Pulpón L. La «epidemia» de IC: ¿son todos los que están y están todos los que son? *Rev Esp Cardiol* 2002;55:211-4.
23. Martínez-Sellés M, García Robles JA, Prieto L, Frades E, Muñoz R, Díaz Castro O, et al. Características de los pacientes ingresados por IC según el estado de su función ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:579-86.
24. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med*. 2004;116:300-4.
25. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66,547 patients

- hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000;102: 1126-31.
26. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Brujne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2001;22: 1318-27.
27. Solis Olivares CA, Jerjes-Sánchez Diaz C, Archondo Arce T. Risk profile and survival in patients with heart failure caused by systolic function. Prospective study with 4-year follow-up. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73:197-204.
28. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med*. 1999;159:15-7.
29. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: A study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1417-23.
30. León CA, Moro S. *Estatinas en IC: dar o no dar*. *Rev Insuf Cardiaca*. 2007;2:168-74.