



Original

Causas de muerte en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna por insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección. Registro RICA



María Esther Guisado-Espartero^{a,*}, Prado Salamanca-Bautista^{b,*}, Óscar Aramburu-Bodas^b, Luis Manzano^c, M. Angustias Quesada Simón^d, Gabriela Ormaechea^e, Sara Carrascosa García^f, Marcos Guzmán García^g, José María Cepeda Rodrigo^h y Manuel Montero-Pérez-Barqueroⁱ, en representación de los investigadores del Grupo RICA[◇]

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Margarita, Cabra (Córdoba), España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá (IRYCIS), Madrid, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay

^f Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de la Cruz, Jaén, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Vega Baja, Orihuela (Alicante), España

ⁱ Servicio de Medicina Interna, IMIBIC/Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de julio de 2020

Aceptado el 16 de octubre de 2020

On-line el 21 de enero de 2021

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca

Causas de muerte

Fracción de eyección

Fracción de eyección intermedia

Comorbilidad

R E S U M E N

Introducción: Los datos disponibles de las causas de muerte en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en servicios de medicina interna y en población española según fracción de eyección reducida (FER), preservada (FEP) e intermedia (FEI) son escasos. Su estudio puede mejorar el conocimiento de estos pacientes y su pronóstico.

Métodos: Estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo de 4.144 pacientes que ingresaron por insuficiencia cardíaca en unidades de medicina interna. Se registraron sus características clínicas, tasa de fallecimientos y sus causas agrupadas según FEP ($\geq 50\%$), FEI (40–49%) y FER ($<40\%$) durante una mediana de seguimiento de un año.

Resultados: Se registraron 1.198 fallecimientos (29%), de los que 833 fallecieron por causas cardiovasculares (69,5%), fundamentalmente por insuficiencia cardíaca (50%) y por muerte súbita (7,5%) y 365 por causas no cardiovasculares (NoCV) (30,5%), sobre todo por infecciones (13%). La causa más frecuente y temprana en todos los grupos fue la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con FEP tenían menor tasa de muerte súbita y mayor de infecciones ($p < 0,05$). Las causas de muerte en FEI fueron más parecidas a las de FEP.

Conclusiones: Las causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca fueron diferentes dependiendo del tipo de fracción de eyección. Los pacientes con FEI y FEP, por su elevada comorbilidad y mayor frecuencia de muerte NoCV, son los que más se beneficiarían de un manejo integral por parte de medicina interna.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: guesm53@hotmail.com (M.E. Guisado-Espartero), pradosalamanca@gmail.com (P. Salamanca-Bautista).

◇ Los nombres de los miembros del Registro RICA se relacionan en el [anexo A](#).

Causes of death in hospitalized patients in internal medicine departments with heart failure according to ejection fraction. RICA registry

A B S T R A C T

Keywords:

Heart failure
Cause of death
Ejection fraction
Intermediate ejection fraction
Comorbidity

Introduction: There are few data in the Spanish population about the causes of death in patients admitted to internal medicine departments for heart failure. Their study according to left ventricular ejection fraction (reduced: rEF, mid-range: mEF, and preserved: pEF) could improve the knowledge of patients and their prognosis.

Methods: Prospective multicentre cohort study of 4144 patients admitted with heart failure to internal medicine departments. Their clinical characteristics, mortality rate and causes were classified according to pEF ($\geq 50\%$), mEF (40%–49%) and rEF ($<40\%$). Patients were followed-up for a median of one year.

Results: There were 1198 deaths (29%). The cause of death was cardiovascular (CV) in 833 patients (69.5%), mainly heart failure (50%) and sudden cardiac death (7.5%). Non-cardiovascular (NoCV) causes were responsible for 365 deaths (30.5%). The most common NoCV causes were infections (13%). The most frequent and early cause in all groups was heart failure. Patients with pEF, compared to the other groups, had lower risk of sudden cardiac death and higher risk of infections ($P < .05$). The causes of death in patients with mEF were closer to those with pEF.

Conclusions: The causes of death in patients with heart failure were different depending on ejection fraction strata. Patients with mEF and pEF, due to their high comorbidity and higher frequency of NoCV death, would require comprehensive management by internal medicine.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un importante problema de salud debido a la gran morbilidad y mortalidad que presenta^{1,2}. A pesar de los avances actuales en su tratamiento, tanto la mortalidad como la morbilidad continúan siendo muy elevadas. Estudios previos han examinado la mortalidad, sus causas y los factores predictivos en los pacientes con IC con fracción de eyección (FE) reducida (FER) y con FE preservada (FEP)^{3–10}. Estos estudios presentan diferencias según se trate de registros o ensayos clínicos, de las poblaciones que incluyen (pacientes ambulatorios u hospitalizados) y de los valores de corte para agrupar a los pacientes según la FE. Además, suelen incluir a pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades^{3,4,6,11}, lo que no reflejaría la población de pacientes que son atendidos por medicina interna. Por otra parte, son escasos los estudios realizados sobre este tema en población española. En las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2016¹² se incluyó la IC con FE intermedia (FEI, FE 40–49%). Algunos estudios han analizado las características y pronóstico de los pacientes con FEI, pero los datos sobre las causas de mortalidad en ellos son limitados^{13–15}. El conocimiento de las causas de muerte nos permitirá entender mejor la fisiopatología y establecer estrategias para el manejo de estos pacientes y para mejorar su supervivencia^{16,17}. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar las causas de mortalidad en los pacientes con IC ingresados en servicios de medicina interna según los diferentes grupos de FE.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyó a todos los pacientes del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA), desde mayo de 2008 hasta febrero de 2019. RICA es un estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo de 52 hospitales públicos y privados de España que incluye a pacientes de más de 50 años de edad, ingresados por un primer episodio de IC o por descompensación de IC crónica, según los criterios de la ESC vigentes en cada momento del registro^{12,18,19}.

Los criterios de exclusión fueron IC por hipertensión pulmonar, rechazo a participar en el estudio o muerte durante el ingreso índice. A los pacientes incluidos se les realizó su seguimiento al alta y revisión al año ± 1 mes. El protocolo del estudio fue apro-

bado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba, España) y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Variables

Los datos descriptivos (edad, sexo, comorbilidades, índice de masa corporal, etiología de IC y clase de la *New York Heart Association* [NYHA] en el mes previo) fueron recogidos a la inclusión, usando el registro RICA²⁰. Dentro de las primeras 48 h del ingreso se realizaron las pruebas de laboratorio. Se registraron los días de ingreso y el tratamiento farmacológico al alta. El filtrado glomerular (FGe) se estimó mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* 4 y se consideró insuficiencia renal crónica un FGe < 60 ml/min/1,73 m². La FE fue determinada por ecocardiografía 2D. Se analizaron las características de los pacientes fallecidos y de los vivos y, de acuerdo con las guías de la ESC 2016, los fallecidos se dividieron a su vez en 3 grupos según el valor de la FE: FER (FE $< 40\%$), FEI (FE 40–49%) y FEP (FE $\geq 50\%$). En el seguimiento hasta 397 días tras el alta se recogió la mortalidad y su causa, agrupándola en muertes de causa cardiovascular (CV) y no cardiovascular (NoCV). Los investigadores revisaron y determinaron la causa de la muerte a partir de la información recogida en la historia clínica electrónica o mediante el contacto telefónico con los familiares cercanos. Dentro de las causas CV se recogieron: IC (IC descompensada o refractaria al tratamiento, en ausencia de otra causa), muerte súbita (fallecimiento inesperado de un paciente hasta entonces estable, presenciado o no, y sin evidencia de empeoramiento de la IC u otra causa de muerte) y otras causas CV (infarto agudo de miocardio, ictus, tromboembolia, aneurisma, tras cirugía CV, otras causas CV). En las causas NoCV se incluyeron: infecciones y otras causas NoCV (como las neoplasias). Los datos del RICA son sometidos a una auditoría periódica para corregir discrepancias.

Análisis estadístico

La distribución de las variables continuas no se ajustó a una curva gaussiana, por tanto, se expresaron como mediana (rango intercuartil) y se compararon mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y se compararon mediante la prueba de χ^2 . El análisis de mortalidad se hizo mediante la regresión de Cox

univariante y multivariante (métodos «por pasos hacia adelante»). También se analizó la mortalidad específica por causas usando las curvas de Kaplan-Meier (con log-rank) en cada uno de los grupos según la FE. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características basales de los pacientes

Se incluyó a 4.144 pacientes, con una mediana de seguimiento de 366 días (335–397 días), edad de 81,2 años (75,2–85,5), el 53% eran mujeres y el 37% tenía clase NYHA III-IV, principalmente IC con etiología hipertensiva, seguida de la isquémica y con frecuentes comorbilidades (datos no mostrados). La mortalidad fue del 29% (1.198 fallecimientos).

En la [tabla 1](#) se muestran las características de los pacientes fallecidos y vivos a lo largo del estudio. Los pacientes fallecidos eran de mayor edad y tenían con más frecuencia clase NYHA III-IV, IC previa y más comorbilidades (enfermedad vascular periférica, anemia e insuficiencia renal crónica) ($p < 0,05$). También fallecieron más los que tenían FER (33,5%).

Los grupos de FE presentaban diferencias en algunas de las características clínicas. En cuanto a las comorbilidades, los pacientes con FER y FEI fallecidos tenían con más frecuencia diabetes, en el caso de FER también hipertensión, y con FEP más enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Características basales de los pacientes fallecidos por causa cardiovascular y no cardiovascular

De los 1.198 fallecidos, 833 (69,5%) fueron por causas CV y 365 (30,5%) por causas NoCV ([tabla 2](#)). Los pacientes fallecidos por causa CV tenían con mayor frecuencia etiología isquémica, clase de la NYHA III-IV, IC previa, NT-propéptido natriurético B (NT-proBNP) más elevado, insuficiencia renal crónica y tratamiento con digoxina.

En el grupo de FER y FEI, los pacientes eran muy similares, solo hubo diferencias en los que morían por causa CV con FER, que presentaban mayor porcentaje de clase NYHA III-IV, NT-proBNP más elevado y menor FGe. Los pacientes con FEP fallecidos por causa CV eran sobre todo mujeres, con hipertensión y en tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina II o con digoxina, y los fallecidos por causa NoCV tenían más frecuentemente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Causas de muerte.

En la [tabla 3](#) se muestran las causas de mortalidad en los diferentes grupos según FE. El 69,5% falleció por causas CV, sobre todo por IC (50%), seguida de muerte súbita (7,5%). La causa más frecuente de mortalidad en los 3 grupos de FE fue la CV, aunque el porcentaje fue significativamente superior en los pacientes con FER (77,6%; $p = 0,006$). La frecuencia de las distintas causas CV difería según el grupo de FE. La más frecuente fue la propia IC (>50%), con un porcentaje discretamente superior en FER ($p = 0,100$). La muerte súbita fue menos frecuente en FEP y FEI que en FER (6,1% y 8,1% vs. 10,0%; $p = 0,035$). Las causas NoCV eran significativamente más frecuentes en FEP y FEI que en FER (33,2% y 32,4% vs. 23,3% en FER; $p = 0,006$), con una tasa superior de muertes por infecciones que en FER (14% y 15% vs. 7%, respectivamente; $p = 0,002$).

Predictores de muerte al año en los grupos de fracción de eyección

En el análisis univariante de los factores predictores de mortalidad al año se incluyeron las variables edad, sexo mujer, índice de

masa corporal, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diabetes mellitus, fibrilación auricular, infarto de miocardio previo, anemia, FGe < 60 ml/min/1,73 m², NYHA III-IV y NT-proBNP (datos no mostrados). Los predictores de mortalidad al año tras el análisis multivariante se muestran en la [tabla 4](#). Los predictores independientes en FER y FEP fueron edad, índice de masa corporal bajo, presión arterial sistólica, clase NYHA III-IV y NT-proBNP. Además, la diabetes y la anemia estaban también asociadas a un aumento de mortalidad en FER y a ser mujer en FEP. Solo la edad, presión arterial sistólica y NYHA III-IV se asociaron a un aumento de mortalidad en FEI.

Evolución de la mortalidad según sus causas

En la [figura 1](#) se muestran las curvas, ajustadas por edad y sexo, de mortalidad por causas en los primeros 365 días en los grupos según FE. Los pacientes con FER fallecen antes. En los grupos con FEI y FEP, los que fallecían por IC lo hacían significativamente antes que por las otras causas. En el primer mes falleció en los 3 grupos un porcentaje muy similar de pacientes por IC (16–19%), y antes de los 120 días habían fallecido por IC el 50% en los 3 grupos. Los fallecidos por otras causas llegaban al 50% más tarde, dependiendo del grupo de FE y de la causa de muerte; antes en el grupo FER (sobre todo por otras causas CV y MS) seguido de FEI y FEP.

Discusión

En nuestra cohorte de pacientes con IC, de edad avanzada y con comorbilidades, la muerte CV fue la más frecuente, con independencia de la FE. Dentro de las causas CV destacó la IC, particularmente frecuente en el primer mes tras el ingreso. Además, las muertes por causas NoCV (sobre todo, por infecciones) fueron más comunes en pacientes con FEP y FEI, y con una presentación más tardía.

Tanto las características clínicas de los pacientes que fallecieron en nuestra cohorte (mayor edad, comorbilidades y peor clase funcional) como la tasa de mortalidad al año son similares a las de otros estudios^{2,3,5,21,22}. La etiología isquémica de la IC fue un factor que contribuyó a la mortalidad CV tanto de manera global como por grupos de FE. Al igual que en el I-PRESERVE, se vio una mayor frecuencia en etiología isquémica en los fallecidos por muerte CV con FEP⁷. Esto podría explicarse porque la mayoría de las muertes CV en los pacientes con FEP son por IC (por bajo gasto cardíaco o aumento de las presiones de llenado diastólico) y muerte súbita (en general, por arritmias debidas a fibrosis miocárdica o a isquemia subendocárdica secundaria al incremento de las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo) que son más frecuentes en los pacientes isquémicos que en los de IC de etiología hipertensiva, con mayor frecuencia de muerte NoCV.

La mortalidad fue significativamente más frecuente en los pacientes con FER (33,5%) que en los de FEI (28,2%) y FEP (27,4%). Los datos publicados en pacientes con FEI son más escasos, pero nuestros resultados fueron similares a los del estudio de Pascual Figal et al.¹⁵, también con población española, o al de Coles et al.²¹.

La causa principal de mortalidad fue, de forma global y en los 3 grupos, la CV, sobre todo por IC, seguida de la muerte súbita. La mortalidad CV fue más elevada en FER y, en especial, la muerte súbita, que es más frecuente en los pacientes con IC de etiología isquémica y en FER reducida. La muerte CV y también la muerte súbita son más frecuentes en ensayos controlados aleatorizados (70%) con respecto a estudios epidemiológicos (50–60%)^{16,23}, ya que estos últimos suelen incluir a pacientes con más comorbilidades y de mayor edad y, por tanto, con más muertes NoCV. La menor frecuencia de muerte súbita en nuestro estudio se puede deber también a que en las últimas 2 décadas ha disminuido por

Tabla 1
Características de los pacientes fallecidos y vivos en los grupos según fracción de eyección

	Total pacientes (n = 4.144)		FER (FE < 40%) (n = 946)		FEI (FE 40–49%) (n = 614)		FEP (FE ≥ 50%) (n = 2.584)	
	Vivos (n = 2.946)	Fallecidos (n = 1.198)	Vivos (n = 629)	Fallecidos (n = 317)	Vivos (n = 441)	Fallecidos (n = 173)	Vivos (N = 1.876)	Fallecidos (N = 708)
Edad (años)	80,6 (74,3–84,9)	82,5 (77,0–86,5)*	77,6 (68,9–83,5)	80,8 (74,2–84,9)*	80,4 (74,3–84,7)	82,2 (77,7–86,1)*	81,5 (75,8–85,6)	83,3 (78,1–87,0)*
Mujeres (%)	54	50*	37	33	39	44	64	59*
<i>Etiología de la insuficiencia cardíaca (%):</i>								
Hipertensiva	41	35*	16	16	28	27	52	45*
Isquémica	26	30*	47	52	38	42	16	17
Valvular	15	23*	7,1	16*	17	22	18	27*
IMC (kg/m ²)	28,5 (25,6–32,5)	27,5 (24,1–31,3)*	27,1 (24,4–30,1)	26,4 (23,4–29,5)*	28,1 (25,3–32,0)	27,4 (24,2–30,9)*	29,3 (26,0–33,3)	28,4 (24,6–32,2)*
PAS (mmHg)	137 (120–155)	132 (115–151)*	130 (117–149)	120 (107–140)*	140 (120–155)	135 (119–154)	139 (120–157)	136 (120–154)*
NYHA III–IV (%)	32	49*	36	55*	36	49*	30	46*
Días de seguimiento	371 (361–403)	178 (68–339)*	369 (358–393)	147 (51–287)*	370 (360–395)	181 (70–360)*	372 (362–408)	206 (78–364)*
IC previa (%)	63	76*	65	78*	67	77*	61	75*
Hemoglobina (g/dL)	12,2 (10,8–13,6)	11,7 (10,3–13,0)*	12,5 (11,4–14,0)	12,0 (10,8–13,1)*	12,2 (10,8–13,6)	11,7 (10,3–13,0)*	12,0 (10,7–13,3)	11,6 (10,1–12,9)*
Creatinina (mg/dL)	1,1 (0,9–1,5)	1,3 (1,0–1,8)*	1,2 (0,9–1,5)	1,4 (1,1–1,8)*	1,1 (0,9–1,5)	1,3 (1,0–1,8)*	1,1 (0,9–1,4)	1,3 (1,0–1,7)*
NT-proBNP (pg/mL)	3.169 (1.539–6.970)	4.750 (2.142–10.138)*	4.875 (2.250–9.468)	8.199 (3.948–12.637)*	3.169 (1.539–6.970)	4.750 (2.142–10.138)*	2.664 (1.314–5.610)	3.347 (1.568–8.274)*
Sodio sérico (mEq/L)	140 (137–142)	139 (136–142)*	139 (136–141)	138 (135–142)	140 (137–142)	139 (136–142)	140 (137–142)	139 (136–142)
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	58 (42–76)	49 (35–65)*	59 (44–77)	49 (35–66)*	57 (42–75)	46 (33–63)*	57 (42–76)	49 (35–66)*
<i>Comorbilidades (%):</i>								
Diabetes	45	52*	44	56*	48	57*	45	48
Hipertensión	86	87	78	85*	85	88	89	88
Dislipidemia	51	52	52	58	49	56	51	48
Fibrilación auricular crónica	64	66	51	54	62	64	69	72
EPOC	23	28*	25	30	23	25	22	29*
Enfermedad vascular periférica	9	18*	13	22*	13	23*	7,1	15*
Enfermedad cerebrovascular	13	16*	12	15	14	18	13	15
Anemia	53	65*	47	62*	54	68*	54	65*
Insuficiencia renal crónica	37	54*	36	60*	43	57*	36	51*
<i>Tratamiento farmacológico (%):</i>								
IECA/ARA-II	70	65*	77	92*	72	70	67	65
Antagonista de la aldosterona	27	35*	45	50	33	35	20	29*
Betabloqueantes	62	54*	77	68*	68	55*	56	48*
Digoxina	18	23*	15	20	20	22	19	25*
Antiagregantes	34	37*	45	47	39	48*	29	31

Los datos están expresados en mediana (rango intercuartil) o en frecuencia (porcentaje).

ARA-II: antagonistas de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEI: fracción de eyección intermedia; FEP: fracción de eyección preservada; FER: fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica.

* $p < 0,05$.

la mejora de los tratamientos farmacológicos y la implantación de dispositivos^{24,25}. Los resultados más parecidos a los nuestros fueron los publicados por Pascual Figal et al.¹⁵, quienes también analizaron los 3 grupos de FE.

Las muertes por causas NoCV, en especial las infecciones, son más frecuentes en los pacientes con FEP y FEI, con más comorbilidades y edad avanzada. En el I-PRESERVE las muertes NoCV en FEP eran incluso del doble que en FER (30 vs. 15%)⁷. No obstante, en nuestro estudio, la frecuencia de las comorbilidades fue muy alta en todos los pacientes, con independencia del grupo de FE al que pertenecieran (datos no mostrados), como corresponde a pacientes de medicina interna y con una edad media muy elevada. En otros estudios, como TIME-HF e I-PRESERVE, también es elevado el número de comorbilidades,

en FER y, sobre todo, en FEP y conforme aumenta la edad de los pacientes^{5,7}.

Las muertes NoCV más frecuentes fueron por infecciones. Se ha visto que las enfermedades respiratorias (infecciosas o no) son una de las causas más frecuentes de muerte NoCV en los pacientes con IC²⁶ y, es más, las infecciones que provocan la muerte en IC son en su gran mayoría respiratorias²⁷. En nuestro estudio los pacientes con IC y enfermedad pulmonar obstructiva crónica fallecían con más frecuencia y de causas NoCV, sobre todo en FEP, probablemente debido a la mayor susceptibilidad a presentar infecciones. Sin embargo, en otros estudios las neoplasias fueron las causantes del mayor porcentaje de muertes NoCV, quizás porque el seguimiento fue mayor, por el aumento de la incidencia de neoplasias de los pacientes con IC y por la cardiotoxicidad de los tratamientos^{3,6,7,16,24}.

Tabla 2

Características de los pacientes fallecidos por causa cardiovascular y no cardiovascular en los grupos según fracción de eyección

	Total fallecidos (n = 1.198)		FER (FE < 40%) (n = 317)		FEI (FE 40–49%) (n = 173)		FEP (FE ≥ 50%) (n = 708)	
	Causa CV (n = 833)	Causa NoCV (n = 365)	Causa CV (n = 243)	Causa NoCV (n = 74)	Causa CV (n = 117)	Causa NoCV (n = 56)	Causa CV (n = 473)	Causa NoCV (n = 235)
Edad (años)	82,5 (76,9–86,3)	82,7 (77,7–86,8)	80,2 (74,2–85,2)	81,3 (73,9–84,6)	81,8 (77,8–85,2)	83,1 (77,1–88,0)	83,6 (78,2–86,9)	82,8 (78,0–87,2)
Mujeres (%)	52	46	33	34	46	39	62	52*
<i>Etiología de la insuficiencia cardíaca (%):</i>								
Hipertensiva	34	38	16	15	28	24	44	48
Isquémica	32	25*	51	53	44	37	19	13*
Valvular	24	22	15	19	20	26	29	23
NYHA III–IV (%)	53	39*	61	36*	52	41	49	40*
Días de seguimiento	163 (59–318)	231 (96–370)*	136 (47–276)	161 (71–304)*	181 (64–349)	186 (90–367)	175 (64–344)	250 (121–430)*
IC previa (%)	78	72*	78	77	84	63*	76	73
NT-proBNP (pg/mL)	5.198 (2.297–10.562)	3.995 (1.687–9.201)*	8.885 (3.935–12.875)	5.730 (3.961–11.690)*	5.875 (2.257–12.183)	6.017 (1.935–9.450)	3.944 (1.714–8.473)	2.949 (1.370–7.601)
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	47 (33–64)	51 (37–70)*	49 (34–65)	51 (39–69)*	45 (32–62)	49 (35–65)	48 (33–64)	51 (37–71)*
<i>Comorbilidades %:</i>								
Diabetes	52	50	58	50	57	57	48	49
Hipertensión	88	85	86	81	86	91	90	85*
Dislipemia	54	48	61	49	58	52	49	47
Fibrilación auricular crónica	67	65	56	50	66	61	73	71
EPOC	26	33*	28	35	23	29	26	34*
Enfermedad vascular periférica	18	16	23	16	21	25	15	14
Enfermedad cerebrovascular	16	16	13	22	21	14	16	14
Anemia	66	62	61	64	68	70	67	60
Insuficiencia renal crónica	57	48*	63	53	57	55	53	46
<i>Tratamiento farmacológico %:</i>								
IECA/ARA-II	66	61	63	62	70	70	67	59*
Antagonista aldosterona	36	33	49	53	36	32	30	27
Betabloqueantes	55	51	67	69	56	54	49	45
Digoxina	25	18*	21	16	24	18	28	18*
Antiagregantes	37	38	45	53	47	50	57	53

Los datos están expresados en mediana (rango intercuartil) o en frecuencia (porcentaje).

ARA-II: antagonistas de la angiotensina II; CV: cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; FEI: fracción de eyección intermedia; FEP: fracción de eyección preservada; FER: fracción de eyección reducida; NoCV: no cardiovascular; NT-proBNP: NT-propéptido natriurético B; NYHA: New York Heart Association.

* $p < 0,05$.**Tabla 3**

Causas de mortalidad en el seguimiento (397 días) según el grupo de fracción de eyección

	Total	FER	FEI	FEP	p
Mortalidad por todas las causas	1.198 (100)	317 (34)	173 (28)	708 (27)	0,002 ^{a,b}
Mortalidad por causa CV	833 (69,5)	243 (76,7)	117 (67,6)	473 (66,8)	0,006 ^{a,b}
Insuficiencia cardíaca	604 (50)	176 (56)	86 (50)	342 (48)	0,100
Muerte súbita	90 (7,5)	33 (10)	14 (8,1)	43 (6,1)	0,035 ^b
Otras causas CV	139 (11,6)	34 (10,7)	17 (9,9)	88 (13,4)	0,538
Mortalidad por causas NoCV	365 (30,5)	74 (23,3)	56 (32,4)	235 (33,2)	0,006 ^{a,b}
Infecciones	152 (13)	22 (6,9)	25 (14)	105 (15)	0,002 ^{a,b}
Otras causas no CV	213 (18,2)	52 (16,8)	31 (18)	130 (18,8)	0,748

Los datos están expresados en frecuencias (porcentaje).

^a Diferencias entre grupo FER y FEI.^b Diferencias entre grupo FER y FEP

CV: cardiovascular; FEI: fracción de eyección intermedia; FEP: fracción de eyección preservada; FER: fracción de eyección reducida; NoCV: no cardiovascular.

Además, la mortalidad NoCV también es necesario considerarla en FER. La mortalidad por causas NoCV en FER no fue tan elevada como en el estudio de Moliner et al.²⁴, pero es probable que vaya aumentando por la mayor esperanza de vida y la disminución de las muertes CV.

Los factores predictores de mortalidad en nuestra cohorte varían según los grupos de FE, aunque algunos como edad, presión arterial sistólica y NYHA III–IV son comunes a todos. Comorbilidades

como diabetes y anemia fueron solo predictoras independientes de mortalidad en FER. En estudios previos, la edad, sexo masculino, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria previa y creatinina estaban asociados a un incremento de la mortalidad total^{11,28}.

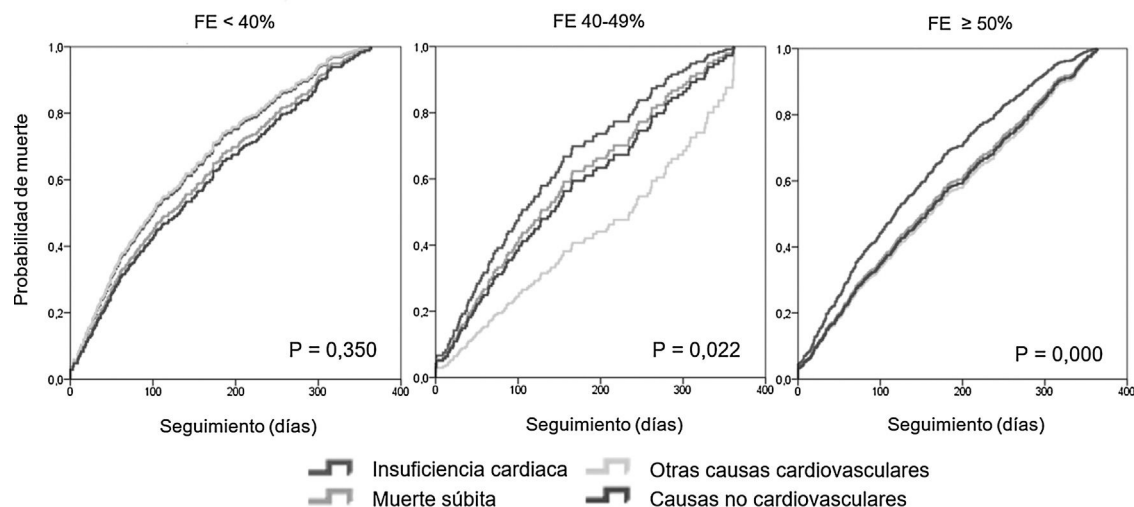
En cuanto a la evolución de la mortalidad por las distintas causas, los datos publicados son escasos. En el registro ATTEND, se establecieron 3 periodos de seguimiento (0–180 días, 181–360 días

Tabla 4

Análisis multivariable de mortalidad (regresión de Cox) según el grupo de fracción de eyección

	FER		FEI		FEP	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,04 (1,03-1,06)	<0,001	1,03 (1,01-1,06)	0,006	1,03 (1,02-1,05)	0,001
Mujeres					0,73 (0,61-0,87)	0,001
IMC >25 kg/m ²	0,74 (0,58-0,95)	0,019			0,57 (0,48-0,69)	<0,001
Presión arterial sistólica	0,99 (0,98-0,99)	<0,001	0,99 (0,99-1,00)	0,033	1,00(0,99-1,00)	0,023
Diabetes mellitus	1,80 (1,41-2,31)	<0,001				
Anemia	1,63 (1,13-2,35)	0,010				
NYHA III-IV	1,76 (1,38-2,25)	<0,001	1,61 (1,14-2,28)	0,006	1,82 (1,53-2,17)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	1,39 (1,06-1,81)	0,016			1,34 (1,11-1,62)	0,001

FEI: fracción de eyección intermedia; FEP: fracción de eyección preservada; FER: fracción de eyección reducida; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: NT-propéptido natriurético B; NYHA: New York Heart Association.

**Figura 1.** Curvas de mortalidad específica al año para los pacientes con fracción de eyección reducida, intermedia y preservada, ajustada por edad y sexo.

y >360 días) y se vio que la mortalidad CV era más alta que la NoCV en todos los períodos, aunque las muertes CV iban descendiendo y las NoCV aumentando conforme transcurría el tiempo²². En nuestra cohorte los pacientes fallecieron antes que en otros estudios, sobre todo en FER. Además de tener edad avanzada y muchas comorbilidades, todos nuestros pacientes se habían seleccionado durante ingresos hospitalarios, lo que podría explicar este dato. En TIME-CHF los pacientes fallecidos tenían con mayor frecuencia hospitalizaciones en los 60 días previos⁵. En REDINSCOR II se observó una tendencia a una mayor mortalidad en FEI en el primer mes y no se observaron diferencias a los 6 y 12 meses en los 3 grupos, pero no se analizó la distribución de las causas de muerte a lo largo del seguimiento¹³. En nuestra cohorte, de forma global, la mortalidad más precoz fue por IC en los 3 grupos, con diferencias significativas en FEI y FEP, con el resto de las causas. Debido al alto y precoz porcentaje de muertes por IC en los primeros meses tras el alta es fundamental, como recomiendan las guías de práctica clínica, realizar un seguimiento estrecho de los pacientes, a ser posible en unidades de IC, para reducir los reingresos y muertes CV. En los siguientes meses van aumentando de forma progresiva las muertes NoCV, como en el registro ATTEND, por lo que tampoco se debe olvidar desde el principio el manejo de las comorbilidades asociadas.

Respecto a las limitaciones del estudio, en primer lugar, no se incluyó a los pacientes que fallecieron en el ingreso índice. En segundo lugar, existió la dificultad en la recogida de la causa del fallecimiento de los pacientes fallecidos fuera de un centro sanitario. Esta información fue aportada por los familiares o cuidadores y algunas causas podrían resultar difíciles de catalogar. Además, la

muestra de pacientes procede en exclusiva de servicios de medicina interna y, aunque no se han recogido los datos de fragilidad, esto podría aumentar la comorbilidad, la edad y, probablemente, las muertes NoCV. Sin embargo, el número de comorbilidades fue muy elevado en todos los grupos y se obtuvo un porcentaje de muertes NoCV que era incluso inferior al de otros estudios. Además, los pacientes se incluyeron en una hospitalización por IC, lo que puede aumentar el riesgo de eventos adversos (mortalidad y reingresos). En nuestra cohorte tampoco está incluida la proporción de pacientes con dispositivos implantados. Por último, no se han hecho mediciones seriadas de FE, por lo que no se pueden determinar los cambios dinámicos en ésta, en particular recuperando la FE. En concreto, no se determinó si los pacientes con FEP y FEI eran previamente FER, ni viceversa.

Conclusiones

Las causas de muerte en pacientes con IC fueron diferentes dependiendo del tipo de FE. Los pacientes con FEI y FEP, por su elevada comorbilidad y mayor frecuencia de muerte NoCV, son los que más se beneficiarían de un manejo integral por parte de medicina interna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los investigadores que forman parte del Registro RICA. También nos gustaría agradecer al Centro Coordinador del Registro RICA, S&H Medical Science Service, por su labor de monitorización, apoyo logístico y administrativo, y al profesor Salvador Ortiz, de la Universidad Autónoma de Madrid y asesor estadístico de S&H Medical Science Service, por los análisis estadísticos de los datos presentados en este manuscrito.

Apéndice A. Miembros del Registro RICA:

Álvarez Rocha P., Aramburu-Bodas Ó., Arias Jiménez J.L., Carrascosa S., Cepeda J.M., García Campos A., González Franco A., Guisado Espartero M.E., Guzmán García M., León Acuña A., López Castellanos G., Lorente Furió O., Manzano L., Montero-Pérez-Barquero M., Ormaechea G., Quesada Simón M.A., Ruiz Ortega R., Salamanca Bautista M.P., Silvera G. y Trullàs J.C.

Bibliografía

- Roger Véronique L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–59, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>.
- Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.03.014>.
- Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:303–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70089-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70089-0).
- Grigorian-Shamagian L, Raviña FO, Assi EA, Perez RV, Teijeira-Fernandez E, Roman AV, et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of 600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J*. 2008;156:1184–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.07.011>.
- 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;14:1218–29, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs113>.
- 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;76:1662–9, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1355>.
- 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;121:1393–405, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.909614>.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: A report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064>.
- Aschauer S, Zotter-Tufaro C, Duca F, Kammerlander A, Dalos D, Mascherbauer J, et al. Modes of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017;228:422–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.154>.
- Zafir B, Paz H, Wolff R, Salman N, Merhavi D, Lewis BS, et al. Mortality rates and modes of death in heart failure patients with reduced versus preserved systolic function. *Eur J Intern Med*. 2011;22:53–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2010.10.004>.
- Adabag S, Smith LG, Anand IS, Berger AK, Luepker RV. Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2012;18:749–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.08.357>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado Jiménez J, et al. La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:338–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.08.019>.
- Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014;168:721–30, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.008>.
- Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, Vazquez R, Delgado-Jimenez J, Alvarez-Garcia J, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;240:265–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.032>.
- Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghiade M, et al. Mode of death in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:556–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.078>.
- Mehta PA, Dubrey SW, McIntyre HF, Walker DM, Hardman SMC, Sutton GC, et al. Mode of death in patients with newly diagnosed heart failure in the general population. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:1108–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.09.004>.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, Mc Murray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388–442, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn309>.
- Mc Murray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, 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 J Heart Fail*. 2012;14:803–69, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>.
- RICA. Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca [consultado el 4 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.registrica.org>; 2008.
- Coles AH, Tsiminetzky M, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Darling CE, et al. Magnitude of and prognostic factors associated with 1-year mortality after hospital discharge for acute decompensated heart failure based on ejection fraction findings. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002303, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.002303>.
- Wakabayashi K, Ikeda N, Kajimoto K, Minami Y, Keida T, Asai K, et al. Trends and predictors of non-cardiovascular death in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;250:164–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.004>.
- Parikh KS, Felker GM, Metra M. Mode of death after acute heart failure hospitalization: A clue to possible mechanisms. *Circ J*. 2016;80:17–23, <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1006>.
- Moliner P, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Santiago-Vacas E, Zamora E, et al. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: Less sudden death but cancer deaths on the rise. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1259–66, <https://doi.org/10.1002/ehf.1569>.
- Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377:41–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609758>.
- Lee DS, Gona P, Albano I, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D, et al. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community. *Circ Heart Fail*. 2011;4:36–43, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.957480>.
- Walker AM, Drozd M, Hall M, Patel PA, Paton M, Lowry J, et al. Prevalence and predictors of sepsis death in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009684, <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009684>.
- Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JGF, Massie BM, Rydén L. Mode of death in heart failure: Findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89:42, <https://doi.org/10.1136/heart.89.1.42>.