

Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria

Ferran Pons, Josep Lupón, Agustín Urrutia, Beatriz González, Eva Crespo, Crisanto Díez, Lucía Cano, Roser Cabanes, Salvador Altimir, Ramón Coll, Teresa Pascual y Vicente Valle

Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. La mortalidad de la insuficiencia cardiaca es similar o incluso superior a la de muchos cánceres. Suele ocurrir por progresión de la enfermedad, aunque la muerte súbita se ha descrito como una causa frecuente. El objetivo es evaluar la mortalidad y sus causas en una población ambulatoria de pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología diversa tratados en una unidad especializada multidisciplinaria y analizar los factores asociados con ellas.

Métodos. Estudio de seguimiento de cohorte (mediana, 36 meses) de 960 pacientes (el 70,9% varones; mediana de edad, 69 años; mayoritariamente de etiología isquémica, con fracción de eyección del 31% y en clase funcional fundamentalmente II y III).

Resultados. Se registraron 351 fallecimientos (36,5%): 230 de causa cardiovascular (65,5%), fundamentalmente por insuficiencia cardiaca (33,2%) y muerte súbita (16%), 94 de causa no cardiovascular (26,8%), fundamentalmente neoplasias (10,5%) y procesos sépticos (6,8%), y 27 (7,7%) de causa desconocida. Mostraron relación independiente con la mortalidad: edad, sexo, clase funcional, fracción de eyección, tiempo de evolución, etiología isquémica, diabetes mellitus, aclaramiento de creatinina, vasculopatía periférica, fragilidad y ausencia de tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta, estatinas y antiagregantes. El factor principal asociado a muerte cardiovascular fue la etiología isquémica. No hallamos ningún factor predictor claramente determinante de muerte súbita.

Conclusiones. Aunque la mortalidad de los pacientes atendidos en una unidad especializada de insuficiencia cardiaca no fue baja, una cuarta parte falleció de causa no cardiovascular. El principal factor asociado a muerte cardiovascular fue la etiología isquémica. La muerte súbita afectó sólo al 5,8% de la población.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Mortalidad. Cardiovascular. No cardiovascular. Muerte súbita. Pronóstico.*

Mortality and Cause of Death in Patients With Heart Failure: Findings at a Specialist Multidisciplinary Heart Failure Unit

Introduction and objectives. Heart failure mortality is similar to or even higher than that due to various cancers. It is usually associated with disease progression, though sudden death has also been reported as a frequent cause of mortality. The objectives of this study were to investigate mortality and its causes in outpatients with heart failure of different etiologies who were treated in a specialist multidisciplinary unit, and to identify associated factors.

Methods. The follow-up cohort study (median duration 36 months) involved 960 patients (70.9% male; median age 69 years; ejection fraction 31%; and the majority had an ischemic etiology and were in functional class II or III).

Results. Overall, 351 deaths (36.5%) occurred: 230 due to cardiovascular causes (65.5%), mainly heart failure (33.2%) and sudden death (16%); 94 due to non-cardiovascular causes (26.8%), mainly malignancies (10.5%) and septic processes (6.8%); and 27 (7.7%) due to unknown causes. Mortality was independently associated with age, sex, functional class, ejection fraction, time since symptom onset, ischemic etiology, diabetes, creatinine clearance rate, peripheral vascular disease, fragility, and the absence of treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin-II receptor blocker, beta-blockers, statins or antiplatelet agents. The principal factor associated with cardiovascular death was an ischemic etiology. No factor studied clearly predicted sudden death.

Conclusions. Even though mortality in patients treated at a specialist heart failure unit was not low, a quarter died from non-cardiovascular causes. The principal factor associated with cardiovascular death was an ischemic etiology. Only 5.8% of the study population experienced sudden death.

Key words: *Heart failure. Mortality. Cardiovascular. Non-cardiovascular. Sudden death. Prognosis.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J. Lupón Rosés.
Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: jlupon.germanstrias@gencat.cat

Recibido el 7 de septiembre de 2009.
Aceptado para su publicación el 25 de noviembre de 2009.

ABREVIATURAS

AI: aurícula izquierda.
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
IAM: infarto agudo de miocardio.
MS: muerte súbita.
RIC: rango intercuartílico.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad de pronóstico infausto¹⁻⁴, y su aparición marca con frecuencia la fase final de muchos procesos, entre los que destaca la cardiopatía isquémica. Su mortalidad es comparable a la de los procesos cancerosos más prevalentes, con cifras de supervivencia a los 4 años en muchos casos inferiores al 50%⁵. Aun así, los avances actuales en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca han permitido mejorar la calidad de vida y la supervivencia. Esta mejora en la supervivencia y el elevado número de comorbilidades⁶⁻⁸ permiten la aparición de problemas de salud añadidos. En trabajos recientes se aprecia que una parte importante de los pacientes afectados de insuficiencia cardiaca fallecen por procesos ajenos a su enfermedad cardiaca, en especial por neoplasias, problemas respiratorios y septicemias^{5,8-11}. El objetivo de este estudio es evaluar la mortalidad y sus causas en una población ambulatoria de pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología diversa tratados en una unidad especializada multidisciplinaria y analizar los posibles factores asociados con ella y con las diferentes causas de muerte. Una unidad como la nuestra permite analizar dichos datos en pacientes con un alto grado de seguimiento y con conocimiento real del tratamiento que realizan, hecho poco frecuente en la literatura.

MÉTODOS

Nuestra unidad de insuficiencia cardiaca está integrada en un hospital terciario. Recibe la mayor parte de los pacientes desde los servicios de cardiología (70,5%) y de medicina interna (15,1%) y un 5% proviene de urgencias-unidad de corta estancia. Los ingresos desde los centros de asistencia primaria son escasos.

El criterio principal de derivación para seguimiento es sufrir insuficiencia cardiaca como problema principal, independientemente de la etiología. También se admite a pacientes con depresión severa de la función ventricular tras haber sufrido

un infarto agudo de miocardio (IAM). En la primera visita los pacientes firman un consentimiento por escrito para la obtención de muestras analíticas y la utilización de sus datos clínicos con fines de investigación.

Se sigue un protocolo de visitas que incluye, al menos, visitas trimestrales por enfermería y semestrales por parte del médico (cardiólogo, internista o de familia), además de visitas electivas por geriatra, psiquiatra y rehabilitador. Se completa una base de datos informatizada que incluye la posible muerte y su eventual causa. Los pacientes son seguidos indefinidamente, salvo por su deseo expreso o cambio de área asistencial.

La situación vital y la causa de muerte se documentaron mediante la revisión de la historia clínica, contacto con los familiares, cuidadores o centros sociosanitarios donde pudieran permanecer ingresados, y en caso de ausencia de contacto, mediante la revisión del Registro Central de Asegurados.

Se ha incluido en el estudio a todos los pacientes admitidos consecutivamente en la unidad desde su inicio en agosto de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2008. El seguimiento se cerró para el análisis el 10 de junio de 2009. Durante este periodo se realizó un total de 26.944 visitas.

Valoración de las causas de muerte

Se dividió a los pacientes en dos grandes grupos: muerte de causa cardiovascular y de causa no cardiovascular, y se excluyó a los que murieron por causa desconocida. Las causas cardiovasculares se dividieron en: insuficiencia cardiaca (insuficiencia cardiaca descompensada o resistente al tratamiento, en ausencia de otra causa); muerte súbita (MS) (fallecimiento inesperado, presenciado o no, de un paciente hasta entonces estable y sin evidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca u otra causa de muerte); IAM (la ocurrida en relación directa en el tiempo con un IAM, ya fuera por complicaciones mecánicas, hemodinámicas o arrítmicas); ictus (la asociada a un déficit neurológico agudo de aparición reciente); procedimiento (muerte producida durante o en el periodo siguiente a un procedimiento diagnóstico o terapéutico), y otras causas cardiovasculares (p. ej., rotura de un aneurisma, isquemia periférica o disección aórtica). Las causas no cardiovasculares incluyeron: neoplasias, infecciones, respiratorias, digestivas (incluidas las hepáticas y las pancreáticas), síndrome del declive (aparición progresiva de dependencia por deterioro progresivo de la capacidad funcional, pérdida de peso inexplicable o deterioro del estado mental)¹² y fractura de fémur (la muerte ocurrida en el periodo siguiente a una fractura de fémur por complicaciones derivadas de ella).

Se evaluó qué parámetros clínicos y demográficos se asociaron con el tipo de muerte (cardiovascular o no cardiovascular). Finalmente se realizó una comparación similar entre los pacientes que fallecieron de forma súbita con los fallecidos por cualquier otra causa.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete de *software* SPSS 11.0 para Windows (SPSS Inc.). La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según tuvieran o no distribución normal, mientras que las variables categóricas se presentan como porcentajes. El análisis de mortalidad se realizó mediante regresión de Cox bivariable y multivariable (método «por pasos hacia atrás»). El análisis comparativo entre las causas de muerte se realizó mediante las pruebas adecuadas en función del tipo de variable (dicotómica o continua) y de que su distribución fuera normal o no (χ^2 , t de Student, U de Mann-Whitney). Además, se realizó un análisis univariable y multivariable mediante regresión logística (por pasos hacia atrás).

El estudio se ajusta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y a la Ley de Protección de Datos Personales.

RESULTADOS

Se ha estudiado a 960 pacientes, 681 varones y 279 mujeres. Sus características demográficas y clí-

nicas se muestran en la tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 36 [16,6-64,5] (intervalo, 0-95) meses. Sólo se perdió a 2 pacientes durante el seguimiento, por cambio de su lugar de residencia. Estos pacientes fueron incluidos en el análisis como vivos hasta la fecha del cambio de área asistencial.

Mortalidad

En los 7 años y 11 meses de duración del estudio se registraron 351 muertes (mortalidad, 36,6%). La mortalidad acumulada por periodos anuales se muestra en la figura 1 y va desde el 10,6% al primer año hasta el 50,8% al séptimo año. La mediana de edad en el momento de la muerte fue de 75,2 [69,5-81,2] años. El tiempo desde el diagnóstico de insuficiencia cardiaca hasta el fallecimiento fue una mediana de 62 [32,3-107,8] meses. En la tabla 1 se comparan las características de los pacientes vivos al final del seguimiento con los que fallecieron. En la tabla 2 se muestra el análisis multivariable de regresión de Cox.

Causas de muerte

En la figura 2 se muestran las distintas causas de muerte. Se consideró que los eventos cardiovasculares fueron la causa de 230 muertes (el 65,5% del total de defunciones), predominantemente a causa de la progresión de la insuficiencia cardiaca (113 casos), que corresponde a un 32,2% del total de muertes y a un 11,8% de la población estudiada, seguida de la MS (56 casos), que representa un 16% del total de muertes y un 5,8% de la población estudiada. Es de destacar que 94 pacientes fallecieron

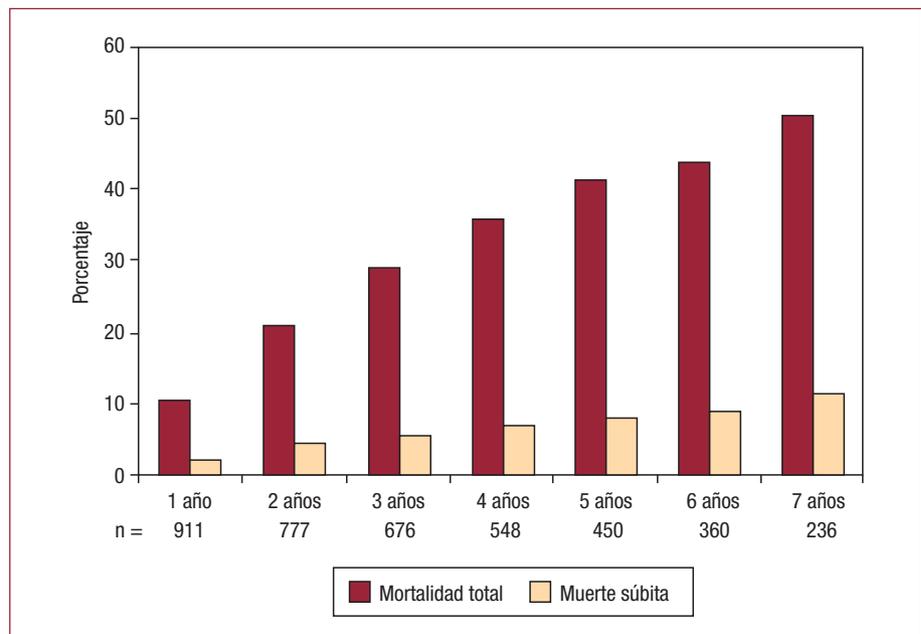


Fig. 1. Mortalidad y muerte súbita acumuladas, por años de seguimiento.

TABLA 1. Características demográficas, clínicas basales y tratamientos según la situación vital al final del seguimiento

	Total pacientes (n = 960)	Vivos (n = 609)	Fallecidos (n = 351)	p	HR _{cox} (IC del 95%)
Edad en la primera visita (años)	69 [59-76]	65 [55,5-73]	72 [66-78]	< 0,001	1,062 (1,051-1,074)
Mujeres	279 (29,1)	180 (29,6)	99 (28,2)	0,894	1,016 (0,805-1,282)
Etiología				0,949	0,998 (0,947-1,052)
Cardiopatía isquémica	532 (55,4)	324 (53,2)	208 (59,3)		
Miocardiopatía dilatada idiopática	90 (9,4)	62 (10,2)	28 (8)		
Cardiopatía hipertensiva	93 (9,7)	55 (9)	38 (10,8)		
Miocardiopatía alcohólica	50 (5,2)	37 (6,1)	13 (3,7)		
Miocardiopatía tóxica (fármacos)	18 (1,9)	13 (2,1)	5 (1,4)		
Valvular	101 (10,5)	68 (11,2)	33 (9,4)		
Otras	76 (7,9)	50 (8,2)	26 (7,4)		
Etiología isquémica	532 (55,4)	324 (53,2)	208 (59,3)	0,322	1,114 (0,9-1,378)
Tiempo de insuficiencia cardiaca, 1.ª visita (meses)	12 [2-48]	8 [1-43]	23 [2-59]	0,001	1,003 (1,001-1,005)
FEVI (%)	31 [24-39]	31 [24-39]	30 [23-40]	0,626	1,002 (0,994-1,01)
Diámetro AI indexado (mm/m ²)	25,6 [22,7-29]	25,2 [22,4-28,4]	26,3 [23,3-29,9]	< 0,001	1,054 (1,036-1,072)
BRIHH	129 (13,4)	88 (14,4)	41 (11,7)	0,836	0,966 (0,669-1,339)
Urea sérica (mg/dl)	57 [43-82]	52 [41-72,7]	67 [47-97]	< 0,001	1,009 (1,007-1,011)
Na sérico (mmol/l)	139 [137-141]	139 [137-141]	139 [136-141]	0,059	0,973 (0,945-1,001)
PAS (mmHg)	120 [110-140]	120 [110-140]	120 [110-140]	0,611	0,999 (0,994-1,004)
Frecuencia cardiaca	72 [63-81]	71 [62-80]	74 [65-84]	0,001	1,011 (1,004-1,018)
IMC	27,1 [24,1-30,5]	27,4 [24,4-30,6]	26,8 [23,3-29,8]	< 0,001	0,946 (0,925-0,968)
Clase funcional				< 0,001	2,05 (1,737-2,419)
	55 (5,7)	50 (8,2)	5 (1,4)		
	528 (55)	375 (61,6)	153 (43,6)		
	353 (36,8)	178 (29,2)	175 (49,9)		
	24 (2,5)	6 (1)	18 (5,1)		
Comorbilidades					
HTA	563 (58,6)	355 (58,3)	208 (59,3)	0,401	1,096 (0,885-1,356)
Diabetes mellitus	377 (39,3)	201 (33)	176 (50,1)	< 0,001	1,865 (1,512-2,301)
Hipercolesterolemia	411 (42,8)	279 (45,8)	132 (37,6)	0,007	0,744 (0,599-0,923)
EPOC	200 (20,8)	103 (16,9)	97 (27,6)	< 0,001	1,621 (1,282-2,049)
Insuficiencia renal (ACr < 60 ml/min)	512 (53,3)	271 (44,5)	241 (68,7)	< 0,001	2,675 (2,108-3,395)
Anemia (Hb < 12 g/dl)	317 (33)	172 (28,2)	145 (41,3)	< 0,001	1,865 (1,505-2,31)
Vasculopatía periférica	171 (17,8)	78 (12,8)	93 (26,5)	< 0,001	2,101 (1,656-2,665)
SAOS	40 (4,2)	30 (4,9)	10 (2,8)	0,243	0,687 (0,366-1,289)
Fibrilación auricular	162 (16,9)	98 (16,1)	64 (18,2)	0,069	1,287 (0,981-1,689)
Fragilidad ²³	337 (35,1)	163 (26,8)	174 (49,6)	< 0,001	2,1 (1,703-2,59)
Tratamientos (seguimiento)					
IECA o ARA-II	846 (88,1)	569 (93,4)	277 (78,9)	< 0,001	0,26 (0,2-0,339)
Bloqueadores beta	776 (80,8)	538 (88,3)	238 (67,8)	< 0,001	0,324 (0,259-0,406)
Espironolactona/eplerenona	343 (35,7)	216 (35,5)	127 (36,2)	0,129	1,184 (0,952-1,472)
Diurético de asa	803 (83,6)	493 (81)	310 (88,3)	0,001	1,76 (1,27-2,439)
Digoxina	292 (30,4)	184 (30,2)	108 (30,8)	0,484	1,084 (0,864-1,36)
Amiodarona	211 (22)	106 (17,4)	105 (29,9)	0,001	1,461 (1,163-1,837)
Hidralazina	316 (32,9)	169 (27,8)	147 (41,9)	< 0,001	1,625 (1,313-2,011)
Nitratos	517 (53,9)	286 (47)	231 (65,8)	< 0,001	1,6 (1,283-1,995)
Estatinas	591 (61,6)	417 (68,5)	174 (49,6)	< 0,001	0,426 (0,345-0,526)
Anticoagulantes	406 (42,2)	248 (40,7)	158 (45)	0,596	1,059 (0,858-1,306)
Antiagregantes	602 (62,7)	389 (63,8)	213 (60,7)	0,015	0,766 (0,618-0,95)
DAI	80 (8,3)	63 (10,3)	17 (4,8)	0,002	0,46 (0,283-0,75)
TRC	44 (4,6)	45 (4,7)	45 (3,1)	0,102	0,606 (0,332-1,104)

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; Na: sodio sérico; PAS: presión arterial sistólica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

Las cifras expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

TABLA 2. Análisis multivariable de mortalidad (regresión de Cox, método por pasos hacia atrás)

	HR _{cox} (IC del 95%)
Variables que permanecen en la ecuación	
Edad (años)	1,035 (1,02-1,051)
Sexo femenino	0,645 (0,481-0,864)
Clase funcional (I-IV)	1,35 (1,101-1,655)
FEVI	0,99 (0,981-0,999)
Etiología isquémica	1,402 (1,065-1,847)
Tiempo de insuficiencia cardiaca (meses)	1,003 (1,001-1,005)
Diabetes mellitus	1,598 (1,271-2,009)
Vasculopatía periférica	1,547 (1,176-2,035)
Fragilidad ²³	1,315 (1,027-1,684)
Aclaramiento de creatinina (mg/dl)	0,99 (0,984-0,997)
Estatinas	0,596 (0,462-0,769)
IECA o ARA-II	0,485 (0,352-0,668)
Bloqueadores beta	0,487 (0,371-0,638)
Antiagregantes	0,64 (0,492-0,831)

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal. Variables que no permanecen en la ecuación: EPOC, hipercolesterolemia, frecuencia cardiaca, IMC, diámetro del AI indexado, hemoglobina plasmática, urea sérica, amiodarona, diuréticos de asa, hidralazina, nitratos

de causa no cardiovascular (el 26,8% del total de muertes y el 9,8% de la población estudiada). En la figura 3 se exponen las distintas causas de muerte no cardiovascular, entre las que destacan las neoplasias y los procesos sépticos (el 39,4 y el 25,5% de esas muertes). No fue posible determinar la causa de la muerte en 27 pacientes (el 7,7% de los fallecidos). En la figura 4 se muestran las causas de muerte (conocidas) en función de si la FEVI del paciente era < 40% o ≥ 40%.

Dividimos a los pacientes en dos grupos según la causa de muerte (cardiovascular y no cardiovascular). En la tabla 3 se muestran las características de ambos grupos. Sólo mostraron asociación significativa con muerte de origen cardiovascular la etiología isquémica de la insuficiencia cardiaca (p = 0,006 respecto a la suma de las demás etiologías), un mayor tiempo de evolución (p = 0,045) y el tratamiento con nitratos (p = 0,024) y digoxina (p = 0,04). Los pacientes fallecidos de muerte no cardiovascular tenían un índice de masa corporal (IMC) menor (p = 0,001). En la figura 5 se muestran los porcentajes de muertes cardiovasculares y no cardiovasculares en función de la etiología de la

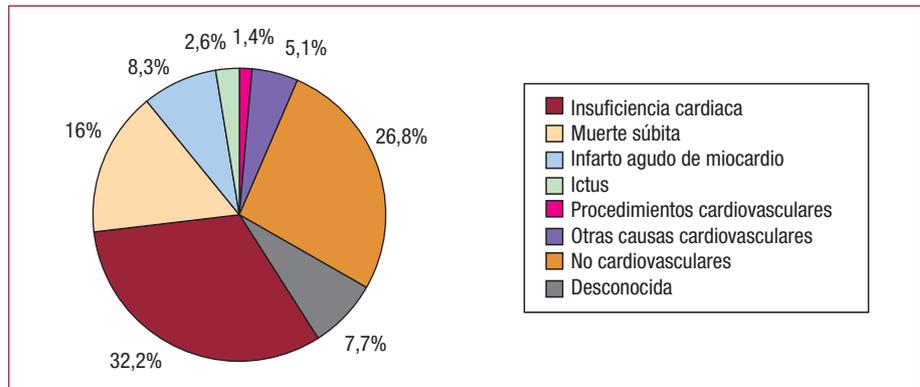


Fig. 2. Causas de muerte.

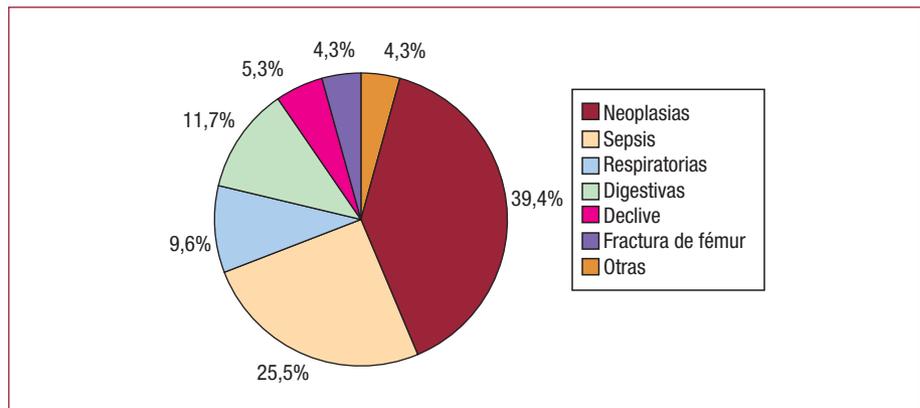


Fig. 3. Causas de muerte no cardiovasculares.

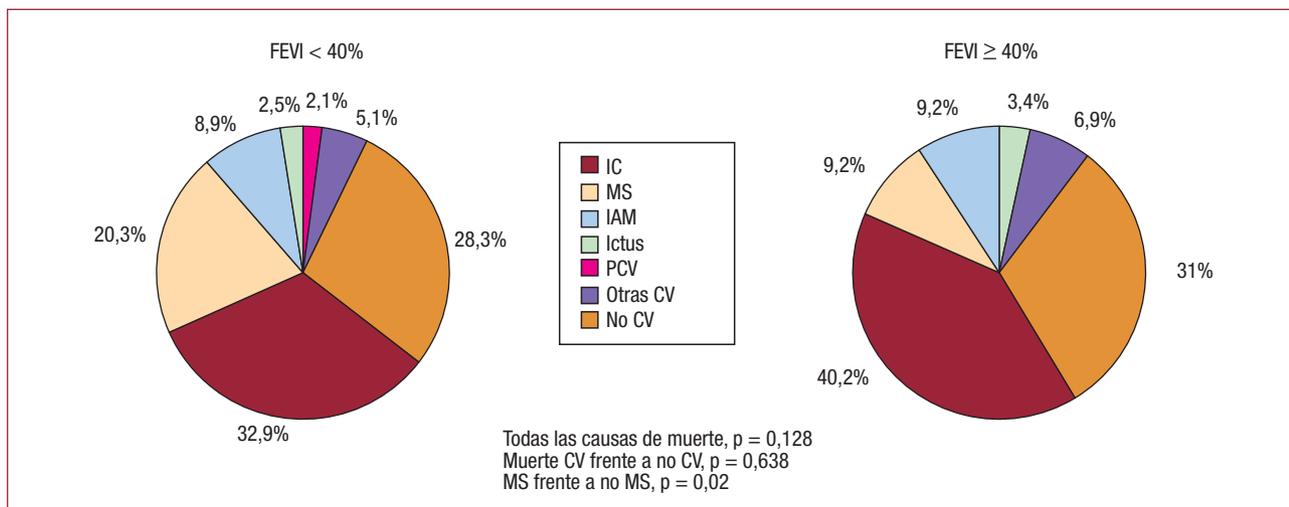


Fig. 4. Causas de muerte en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; MS: muerte súbita; PCV: procedimientos cardiovasculares.

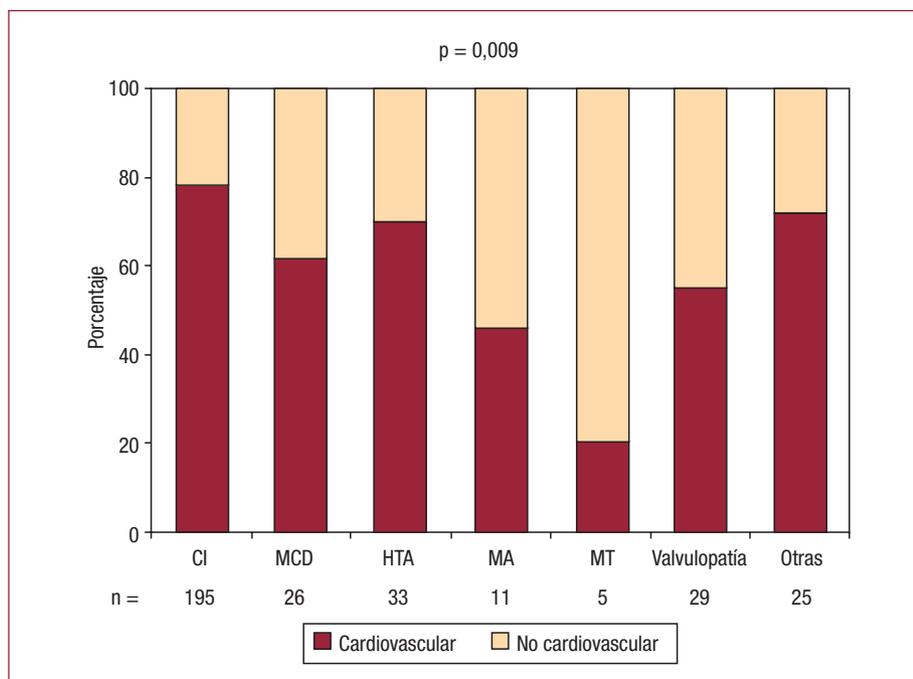


Fig. 5. Muerte cardiovascular y muerte no cardiovascular por etiologías. CI: cardiopatía isquémica; HTA: cardiopatía hipertensiva; MA: miocardiopatía alcohólica; MCD: miocardiopatía dilatada; MT: miocardiopatía tóxica (fármacos).

insuficiencia cardiaca. En el análisis multivariable, permanecieron en el modelo la etiología isquémica el tratamiento con digoxina y el IMC.

Muerte súbita

El 62,5% de los casos de MS ocurrió en los primeros 2 años de seguimiento y el 80% en los primeros 3 años. El porcentaje de MS en relación con la mortalidad total se mantuvo bastante constante con el paso de los años (fig. 1). Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes con MS y los que no fallecieron súbitamente (tabla 4). No hallamos

ningún factor determinante de MS, aunque los pacientes que la sufrieron eran algo más jóvenes en el momento de la muerte (73,5 frente a 75,7 años; p = 0,026) y tenían una FEVI basal ligeramente inferior (el 28 frente al 31%; p = 0,049) y un diámetro de aurícula izquierda (AI) algo menor (24,8 frente a 26,7; p = 0,023). Al comparar a los pacientes con FEVI < 40% con los de FEVI ≥ 40%, el porcentaje de MS fue superior entre los primeros (fig. 4). Los pacientes con insuficiencia renal mostraron mayor número de muertes por otras causas: MS, el 13,2% de los fallecidos, frente al 29,4% de los pacientes sin insuficiencia renal (p = 0,001). También mostraron

TABLA 3. Características de los pacientes en función de la causa de muerte (CV frente a no CV). Se excluyen las muertes de causa desconocida (27 pacientes)

	Muerte CV (n = 230)	Muerte no CV (n = 94)	p	OR (IC del 95%)
Edad en la primera visita	72 [66-79]	72 [67-78]	0,784	1 (0,975-1,025)
Edad en el momento de la muerte	74,9 [68,9-80,9]	76,4 [71,1-81,8]	0,4	0,995 (0,97-1,021)
Mujeres	57 (24,8)	39 (31,9)	0,189	0,754 (0,441-1,29)
Etiología			0,009	
Cardiopatía isquémica	151 (65,7)	44 (46,8)		1,155 (0,432-3,091)
Miocardiopatía dilatada idiopática	16 (7)	10 (10,6)		0,5 (0,147-1,697)
Cardiopatía hipertensiva	23 (10)	10 (10,6)		0,852 (0,256-2,837)
Miocardiopatía alcohólica	5 (2,2)	6 (6,4)		0,278 (0,062-1,25)
Miocardiopatía tóxica (fármacos)	1 (0,4)	4 (4,3)		0,083 (0,008-0,899)
Valvular	16 (7)	13 (13,8)		0,41 (0,126-1,333)
Otras	18 (7,8)	7 (7,4)		
Etiología isquémica	151 (65,7)	44 (46,8)	0,006	2,132 (1,301-3,496)
Tiempo de insuficiencia cardiaca, 1.ª visita (meses)	24 [3-60]	11 [1-48,5]	0,049	1,002 (0,997-1,006)
Tiempo total de insuficiencia cardiaca a la muerte (meses)	53,8 [26,4-100,2]	52,6 [19,6-100,8]	0,623	1 (0,996-1,004)
FEVI (%)	30 [22-40]	30,5 [23,7-40]	0,487	0,995 (0,979-1,01)
Diámetro del AI indexado (mm/m ²)	26,4 [23,4-30,1]	26,3 [23,7-30,7]	0,73	0,978 (0,94-1,017)
BRIHH	25 (10,8)	11 (11,7)	0,829	1,002 (0,461-2,181)
Urea sérica (mg/dl)	67 [48-98,5]	72 [49,7-95,2]	0,872	1,002 (0,997-1,008)
Na sérico (mmol/l)	139 [137-141]	139 [136-141]	0,867	0,997 (0,934-1,065)
PAS (mmHg)	120 [110-140]	120 [110-140]	0,989	1,001 (0,99-1,012)
Frecuencia cardiaca	74,6 ± 15,1	76,4 ± 14,3	0,32	0,992 (0,976-1,008)
IMC	27,2 ± 5,1	25,2 ± 4,3	0,001	1,081 (1,024-1,141)
Clase funcional			0,735	1,057 (0,712-1,571)
I	3 (1,3)	1 (1,1)		
II	99 (43)	43 (45,7)		
III	115 (50)	45 (47,9)		
IV	13 (5,7)	5 (5,3)		
Comorbilidades				
HTA	128 (55,7)	60 (63,8)	0,539	0,758 (0,46-1,248)
Diabetes mellitus	121 (52,6)	40 (42,6)	0,1	1,537 (0,94-2,512)
Hipercolesterolemia	86 (37,4)	36 (38,3)	0,879	1,023 (0,619-1,69)
EPOC	57 (24,8)	32 (34)	0,09	0,604 (0,357-1,021)
Insuficiencia renal (ACr < 60 ml/min)	157 (68,3)	69 (73,4)	0,313	0,818 (0,461-1,451)
Anemia (Hb < 12 g/dl)	93 (40,4)	44 (46,8)	0,292	0,741 (0,455-1,209)
Vasculopatía periférica	64 (27,8)	24 (25,5)	0,674	1,205 (0,688-2,111)
SAOS	7 (3)	2 (2,1)	0,366	1,208 (0,239-6,099)
Fibrilación auricular	42 (18,3)	17 (18,1)	0,97	0,988 (0,529-1,846)
Fragilidad ²³	105 (45,6)	54 (57,4)	0,054	0,687 (0,421-1,211)
Tratamientos (seguimiento)				
IECA o ARA-II	178 (77,4)	77 (81,9)	0,367	0,773 (0,42-1,425)
Bloqueadores beta	154 (67)	64 (68,1)	0,844	0,997 (0,594-1,672)
Espironolactona/eplerenona	84 (36,5)	34 (36,6)	0,952	0,948 (0,573-1,569)
Diurético de asa	204 (88,7)	82 (87,2)	0,711	1,174 (0,565-2,441)
Digoxina	78 (33,9)	21 (22,6)	0,04	1,745 (0,997-3,053)
Amiodarona	68 (29,5)	29 (30,8)	0,819	1,014 (0,596-1,726)
Hidralazina	97 (42,2)	38 (40,9)	0,772	1,07 (0,652-1,753)
Nitratos	162 (70,4)	54 (57,4)	0,024	1,676 (1,013-2,776)
Estatinas	120 (52,2)	40 (42,6)	0,116	1,608 (0,982-2,632)
Anticoagulantes	107 (46,5)	39 (41,4)	0,409	1,279 (0,781-2,093)
Antiagregantes	134 (58,2)	60 (63,8)	0,353	0,776 (0,47-1,283)
DAI	14 (6,1)	2 (2,1)	0,136	2,482 (0,545-11,315)
TRC	8 (3,4)	2 (2,1)	0,524	1,416 (0,289-6,948)

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; CV: cardiovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; Na: sodio sérico; OR: *odds ratio*; PAS: presión arterial sistólica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

Las cifras expresan n (%), mediana [intervalo intercuartílico] o media ± desviación estándar.

TABLA 4. Características de los pacientes en función del tipo de muerte (súbita frente a no súbita). Se excluyen las muertes de causa desconocida (27 pacientes)

	Muerte no súbita (n = 268)	Muerte súbita (n = 56)	p	OR (IC del 95%)
Edad en la primera visita	72,5 [67-78,7]	71 [60-78]	0,07	0,963 (0,937-0,99)
Edad en el momento de la muerte	75,7 [70,4-81,4]	73,5 [62,1-80,1]	0,026	0,958 (0,932-0,984)
Mujeres	77 (28,7)	10 (17,8)	0,095	0,539 (0,259-1,123)
Etiología			0,676	
Cardiopatía isquémica	158 (59)	37 (66,1)		0,937 (0,33-2,659)
Miocardiopatía dilatada idiopática	21 (7,8)	5 (8,9)		0,952 (0,239-3,795)
Cardiopatía hipertensiva	29 (10,8)	4 (7,1)		0,552 (0,132-2,312)
Miocardiopatía alcohólica	10 (3,7)	1 (1,8)		0,4 (0,041-3,9)
Miocardiopatía tóxica (fármacos)	5 (1,9)	0		0,003 (0-NC)
Valvular	25 (9,3)	4 (7,1)		0,64 (0,152-2,702)
Otras	20 (7,5)	5 (8,9)		
Etiología isquémica	158 (59)	37 (66,1)	0,258	1,355 (0,741-2,48)
Tiempo de insuficiencia cardiaca, 1.ª visita (meses)	21 [2-60]	24 [3-58,5]	0,809	1 (0,995-1,004)
Tiempo total de insuficiencia cardiaca a la muerte (meses)	54,7 [25,1-104]	50,6 [23,4-89]	0,36	0,998 (0,993-1,003)
FEVI (%)	31 [23-41]	28 [22-34]	0,049	0,977 (0,956-0,998)
Diámetro del AI indexado (mm/m ²)	26,7 [23,8-30,8]	24,8 [22,6-29,2]	0,023	0,933 (0,882-0,987)
BRIHH	27 (10,1)	9 (16,1)	0,194	1,709 (0,755-3,967)
Urea sérica (mg/dl)	70 [50-97,7]	57 [46-90]	0,055	0,997 (0,99-1,003)
Na sérico (mmol/l)	139 [136-141]	139 [137-141]	0,888	0,995 (0,92-1,076)
PAS (mmHg)	120 [110-140]	120 [105-130]	0,092	0,988 (0,974-1,002)
Frecuencia cardiaca	75 ± 14,8	75,3 ± 15,1	0,889	1,001 (0,982-1,021)
IMC	26,4 ± 4,8	27,7 ± 5,5	0,072	1,054 (0,995-1,117)
Clase funcional			0,165	1,392 (0,872-2,221)
I	4 (1,5)	0		
II	121 (45,1)	21 (37,5)		
III	129 (48,1)	31 (55,4)		
IV	14 (5,2)	4 (7,1)		
Comorbilidades				
HTA	161 (60,1)	27 (48,2)	0,102	0,619 (0,347-1,103)
Diabetes mellitus	135 (50,4)	26 (46,4)	0,591	0,854 (0,479-1,521)
Hipercolesterolemia	98 (36,6)	24 (42,9)	0,377	1,301 (0,725-2,334)
EPOC	77 (28,7)	12 (21,4)	0,265	0,677 (0,339-1,35)
Insuficiencia renal (ACr < 60 ml/min)	196 (73,1)	30 (53,6)	0,001	0,367 (0,201-0,672)
Anemia (Hb < 12 g/dl)	119 (44,4)	18 (31,1)	0,091	0,593 (0,322-1,092)
Vasculopatía periférica	73 (27,2)	15 (26,8)	0,945	0,977 (0,51-1,871)
SAOS	9 (3,4)	0	0,164	0,003 (0-NC)
Fibrilación auricular	52 (19,4)	7 (12,5)	0,223	0,593 (0,254-1,385)
Fragilidad ²³	132 (49,3)	27 (48,2)	0,887	0,959 (0,539-1,707)
Tratamientos (seguimiento)				
IECA o ARA-II	210 (78,4)	45 (80,4)	0,74	1,13 (0,55-2,322)
Bloqueadores beta	177 (66)	41 (73,2)	0,298	1,405 (0,738-2,672)
Espironolactona/eplerenona	99 (36,9)	19 (33,9)	0,67	0,877 (0,478-1,607)
Diurético de asa	237 (88,4)	49 (87,5)	0,844	0,916 (0,381-2,199)
Digoxina	86 (32,1)	13 (23,2)	0,19	0,64 (0,327-1,252)
Amiodarona	84 (31,3)	13 (23,2)	0,227	0,662 (0,338-1,297)
Hidralazina	121 (45,1)	14 (25)	0,005	0,405 (0,211-0,776)
Nitratos	180 (67,2)	36 (64,3)	0,678	0,88 (0,481-1,609)
Estatinas	130 (48,5)	30 (53,6)	0,491	1,225 (0,688-2,181)
Anticoagulantes	127 (47,4)	19 (33,9)	0,066	0,57 (0,312-1,042)
Antiagregantes	159 (59,3)	35 (62,5)	0,66	1,142 (0,631-2,068)
DAI	14 (5,2)	2 (3,6)	0,604	0,673 (0,149-3,045)
TRC	8 (3)	2 (3,6)	0,818	1,204 (0,249-5,826)

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; Na: sodio sérico; NC: no calculable; OR: *odds ratio*; PAS: presión arterial sistólica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

Las cifras expresan n (%), mediana [intervalo intercuartílico] o media ± desviación estándar.

esta tendencia los tratados con hidralazina ($p = 0,005$). En el análisis multivariable, permanecieron en el modelo el diámetro de la AI, el tratamiento con hidralazina y el aclaramiento de creatinina.

DISCUSIÓN

Aunque el arsenal terapéutico actual para tratar la insuficiencia cardiaca ha mejorado su pronóstico, la mortalidad ha continuado siendo elevada (el 36,6% en una mediana de seguimiento de 3 años) a pesar del manejo de los pacientes en una unidad específica con un elevado número de visitas (casi 27.000 en algo menos de 8 años) y un buen cumplimiento de las terapias farmacológicas recomendadas. De todas formas, la cifra de mortalidad ha sido inferior a la observada en algunas series poblacionales¹⁻⁵, aunque superior a la de un estudio contemporáneo realizado en nuestro país, también con pacientes ambulatorios (MUSIC)¹³, en el que la mortalidad fue del 26,9% en 44 meses de seguimiento. Cabe destacar que las características de los pacientes eran distintas que las de nuestra serie (más jóvenes [65 frente a 69 años], en mejor clase funcional [el 78,4% en clase II frente al 55%], con mejor FEVI [el 37 frente al 31%], menos insuficiencia renal [el 46,2 frente al 53,3%] y menos etiología isquémica [el 45,7 frente al 55,4%]), lo que podría justificar la diferencia en mortalidad. En todo caso, la mortalidad anual se ha situado alrededor del 7,1%, aproximadamente un 10% anual los primeros 3 años y un 5% adicional en los años siguientes, dato que puede ser congruente con el impacto positivo que las unidades-programas de insuficiencia cardiaca han demostrado tener en el pronóstico de este síndrome¹⁴⁻¹⁶. El beneficio en el pronóstico que aportan dichas unidades-programas probablemente se base en el mayor grado de cumplimiento de las guías terapéuticas, la intervención educativa con estímulo del autocuidado y el abordaje multidisciplinario, elementos a los que se ha prestado especial atención en nuestra población. Además, cabe destacar que la mayoría de nuestros pacientes han continuado recibiendo atención específica en la unidad durante todo el periodo de estudio. Este hecho puede tener su importancia, pues se ha visto que el efecto beneficioso de una intervención especializada puede perderse con el tiempo tras suspenderla¹⁶. Por otra parte, la mortalidad ha sido bastante similar, aunque con un seguimiento algo menor (3 frente a 3,7 años) que la apreciada en la serie de Grigorian-Shamagian et al¹⁷ (37,7%), también de nuestro país, aunque en pacientes dados de alta de un servicio de cardiología tras un ingreso por insuficiencia cardiaca.

Con anterioridad habíamos investigado el valor pronóstico de algunos parámetros clínicos y ecocardiográficos analizando la mortalidad en periodos

acotados (1-2 años), y habíamos observado que parámetros como la hemoglobina plasmática¹⁸, la diabetes mellitus¹⁹, el índice de masa corporal²⁰, el aclaramiento de creatinina^{21,22}, la fragilidad²³ o el diámetro de la AI²⁴ resultaron factores pronósticos muy significativos a corto-medio plazo. En la serie actual, más extensa y con seguimiento más largo, aunque más heterogéneo, el análisis multivariable de regresión de Cox (tabla 2) nos permite generar un perfil de paciente con riesgo incrementado de mortalidad por cualquier causa en el momento del ingreso en la unidad, aunque no se ha pretendido elaborar un *score* de riesgo como los utilizados en otros estudios¹³. Se trataría de un paciente de mayor edad, de sexo masculino, con más tiempo de evolución de su insuficiencia cardiaca, en peor clase funcional, de etiología isquémica, con peor FEVI, afecto de diabetes mellitus, insuficiencia renal, vasculopatía periférica y fragilidad, y que no recibe o no puede recibir bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, estatinas y antiagregantes. Las diferencias en los resultados entre nuestros estudios previos y el actual se pueden justificar porque la presente serie es más extensa, con seguimiento más largo y más heterogéneo y por el tipo de análisis estadístico realizado. A diferencia de otras series, hemos preferido incluir en el estudio el tratamiento realizado durante el seguimiento, y no el tratamiento que seguían los pacientes en el momento de la inclusión o del alta hospitalaria, pues creemos que aquél tiene un papel fundamental en el pronóstico. En el estudio MUSIC¹³ se menciona el tratamiento basal de los pacientes, pero no se lo incluyó en la elaboración de sus distintos *scores* de riesgo. En la serie de Grigorian-Shamagian et al¹⁷ se comenta el tratamiento en el ingreso hospitalario, pero no el realizado posteriormente en el seguimiento. Probablemente por ser una serie hospitalaria y con número significativo de pacientes con FEVI conservada, el porcentaje de pacientes tratados con bloqueadores beta es muy inferior al de nuestra población.

En el análisis bivariable, sexo, FEVI y etiología isquémica no mostraron asociación con la mortalidad. Sin embargo, se los incluyó en el análisis multivariable por su peso clínico, y entonces sí mostraron relación estadísticamente significativa. Lo contrario ocurre con hidralazina, nitratos y diuréticos, probablemente asociados a peor situación funcional e insuficiencia renal. Mención aparte merece el antecedente de hipercolesterolemia, que se relaciona estadísticamente con mayor supervivencia ($p = 0,013$), aunque en el análisis multivariable pierde la significación estadística. Este hecho quizá guarde relación con el beneficio observado con el tratamiento con estatinas, que permanece como

factor pronóstico independiente en el análisis multivariable. No tenemos una explicación plausible para ello, aunque posibles efectos beneficiosos en la prevención del IAM o el ictus o quizá un efecto antiinflamatorio (citocinas) podrían haber participado, pero todo ello no deja de ser una especulación. Cabe recordar que el estudio CORONA²⁵ y el GISSI-HF²⁶ no mostraron beneficio del tratamiento con rosuvastatina en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Mortalidad no cardiovascular

Un hallazgo significativo del estudio es el porcentaje nada despreciable de fallecimientos de causa no cardiovascular (el 26,8% del total de muertes y el 9,8% de la población estudiada), que podría explicarse por varios factores: la elevada comorbilidad de los pacientes, la «optimización» del tratamiento farmacológico y no farmacológico en una unidad especializada, la mayor accesibilidad que brinda ésta ante situaciones de descompensación o la realización de tratamientos intravenosos de forma ambulatoria en fases iniciales de descompensación. Este fenómeno ya se ha registrado en algunas series^{5,8-11}. En comparación con el estudio MUSIC¹³, nosotros observamos un porcentaje algo mayor de muertes de origen no cardiovascular (en su población, el 20,2% del total de muertes y el 5,4% de la población estudiada), probablemente también en relación con la edad y las comorbilidades de nuestros pacientes. También este porcentaje ha sido superior al observado en el estudio de Grigorian-Shamagian et al¹⁷ (el 16,7% de las muertes de causa conocida, aproximadamente un 6,9% del total de la población con conocimiento de su situación vital). En cambio, el porcentaje de muertes de origen no cardiovascular es muy inferior al observado en alguna serie poblacional reciente⁵ (el 43% a los 5 años). En dicha serie no consta el porcentaje de muertes por insuficiencia cardiaca y las causas de fallecimiento se dividen sólo en no cardiovascular, por cardiopatía isquémica y por otra causa cardiovascular. Además, es llamativo que las muertes de causa no cardiovascular alcanzan incluso el 49% en los pacientes con FEVI conservada, y ésta es la primera causa de muerte. En todo caso, las poblaciones estudiadas son distintas (más jóvenes nuestros pacientes y probablemente con cardiopatía más grave). A diferencia de nuestra serie (neoplasias), la principal causa de muerte no cardiovascular fueron las enfermedades respiratorias⁵. En nuestra serie el porcentaje de muerte no cardiovascular fue algo mayor en los pacientes con FE \geq 40%, pero las diferencias no fueron significativas. Algo similar se observó en el estudio de Grigorian-Shamagian et al¹⁷ en los pacientes con FE \geq 50%. En los estudios

MUSIC¹³ y de Grigorian-Shamagian¹⁷ no se especifican las causas de muerte no cardiovascular. Los factores asociados significativamente con sufrir una muerte de origen cardiovascular fueron la etiología isquémica de la insuficiencia cardiaca, un tiempo de evolución más largo, el tratamiento con nitratos (probablemente en relación con la etiología) y el tratamiento con digoxina (probablemente asociado a una peor situación funcional). En cambio, la etiología tóxica farmacológica se asoció a un porcentaje muy bajo de muerte cardiovascular. Aunque los pacientes con fragilidad mostraron una tendencia a fallecer más de causa no cardiovascular (el 57,4 frente al 45,6%), esta diferencia fue limítrofe en cuanto a significación estadística ($p = 0,054$). Los pacientes con insuficiencia cardiaca son a menudo frágiles y sus cuidados no deben limitarse exclusivamente al ámbito cardiovascular. La promoción de un acercamiento multidisciplinario que permita detectar y manejar de forma precoz otros problemas de salud puede redundar en un mayor beneficio en la morbimortalidad de este síndrome. La creación de unidades de insuficiencia cardiaca en los centros hospitalarios y su colaboración con las áreas básicas de asistencia primaria deberían contribuir a mejorar la calidad asistencial y hacerla extensiva a la población general.

Muerte súbita

Otro hecho destacable del estudio es el relativamente bajo porcentaje de fallecimientos por MS, que afectó sólo al 5,8% del total de la población estudiada. Este hallazgo concuerda bastante con los datos del estudio MUSIC¹³, aunque en dicho estudio la MS ocurrió en el 9,1% de la población analizada, y con el de Grigorian-Shamagian et al¹⁷ (el 6,9% del total de la población con conocimiento de su situación vital), lo que indica un impacto de la MS en nuestro entorno muy inferior al descrito en la literatura anglosajona^{27,28}. Es destacable que la gran mayoría de las MS ocurrieron en los primeros años de seguimiento. Aunque los pacientes que sufrieron MS eran algo más jóvenes al fallecer y tenían una FEVI basal ligeramente inferior y un diámetro de AI algo menor, no podemos definir ningún factor como claramente determinante, aunque el porcentaje de MS fue mayor en pacientes con FEVI $<$ 40%.

Limitaciones

En los casos en que no se dispuso de informe médico o sanitario, se aceptó la causa de muerte declarada por los familiares o cuidadores. Probablemente en los casos de neoplasia, infección y otras causas no cardiovasculares esta información fuera poco

equivoca. Quizá pudo presentar mayor dificultad la catalogación de algunas causas de muerte cardiovascular. No creemos que algún eventual error aislado haya podido modificar los resultados generales del estudio. De hecho, incluso cuando se han utilizado los certificados médicos oficiales en otros estudios, la certeza de la causa de muerte es dudosa en muchas ocasiones. Es más, no siempre es sencillo determinar el motivo por el cual fallece un paciente, incluso cuando esto sucede en el interior de un centro sanitario. Esto en general se debe a la confluencia de múltiples situaciones patológicas en el momento de la muerte, derivadas del elevado número de comorbilidades. Aunque disponemos de la cifra de NT-proBNP de 190 pacientes, no la hemos incluido en el análisis debido al gran número de pacientes sin ese dato. Tampoco disponemos de datos sobre la troponina I. Aunque la nuestra es una población general con insuficiencia cardiaca, de etiología diversa y heterogénea en algunos aspectos, no deja de ser una selección de entre el total de enfermos con insuficiencia cardiaca, pues la mayoría proviene del servicio de cardiología y es una población relativamente joven, con bajo porcentaje de mujeres y fundamentalmente de etiología isquémica. Por ello, los resultados obtenidos no son necesariamente extrapolables a la población general con insuficiencia cardiaca.

CONCLUSIONES

Si bien la mortalidad total de los pacientes atendidos en una unidad especializada de insuficiencia cardiaca puede considerarse que no ha sido baja, a pesar de un seguimiento estrecho y de un tratamiento adecuado a lo establecido en las guías, una cuarta parte falleció de causa no cardiovascular. El factor principal que se asoció a una muerte cardiovascular fue la etiología isquémica de la insuficiencia cardiaca. Las MS fueron sólo el 5,8% del total de pacientes, sin ningún factor determinante claramente asociado, aunque fue mayor en pacientes con FEVI < 40%.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;159:29-34.
- Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med.* 2007;167:490-6.
- Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R. Midlands Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J.* 2007;28:1128-34.
- Seow SC, Chai P, Lee YP, Chan YH, Kwok BW, Yeo TC, et al. Heart failure mortality in Southeast Asian patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2007;13:476-81.
- Henkel M, Redfield M, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure. A community perspective. *Circ Heart Fail.* 2008;1:91-7.
- Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:309-16.
- Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1226-33.
- Mehta PA, Dubrey SW, McIntyre HF, Walker DM, Hardman SM, 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.
- Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:736-42.
- Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JGF, Massie BM, Ryden L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart.* 2003;89:42-8.
- Derfler MC, Jacob M, Wolf RE, Bleyer F, Hauptman PJ. Mode of death from congestive heart failure: implications for clinical management. *Am J Ger Cardiol.* 2004;13:299-306.
- Torres RM, Miralles M, Cervera A. Deterioro progresivo en un paciente anciano sin causa aparente: síndrome del declive o *failure to thrive*?. *Rev Mult Gerontol.* 2003;13:334-9.
- Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30:1088-96.
- McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for readmission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:810-9.
- Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS, Osterziel KJ, Gazelle GS, Dietz R, et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:554-67.
- Ojeda S, Anguita M, Delgado M, Atienza F, Rus C, Granados AL, et al. Short- and long-term results of a programme for the prevention of readmissions and mortality in patients with heart failure: are effects maintained after stopping the programme? *Eur J Heart Fail.* 2005;7:921-6.
- Grigorian-Shamagian L, Otero Raviña F, Abu Assi E, Vidal Pérez R, Teijeira-Fernández E, Varela Roman A, 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.
- Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:48-53.
- García C, Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, et al. Significado pronóstico de la diabetes mellitus en una población con insuficiencia cardiaca: mortalidad e ingreso por insuficiencia cardiaca a un año. *Med Clin (Barc).* 2005;125:161-5.
- Zamora E, Lupón J, Urrutia A, González B, Más D, Pascual T, et al. ¿El índice de masa corporal influye en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca? *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1127-34.

21. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, González B, Más D, Díez C, et al. Aclaramiento de creatinina estimado en pacientes con cifras de creatinina sérica normales. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1315-8.
22. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, González B, Más D, Díez C, et al. Aclaramiento estimado de creatinina: un factor pronóstico determinante en insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc).* 2008;131:47-51.
23. Lupón J, González B, Santaeugenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D, et al. Implicación pronóstica de la fragilidad y los síntomas depresivos en una población ambulatoria con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:835-42.
24. Zamora E, Lupón J, López-Ayerbe J, Urrutia A, González B, Ferrer E, et al. Diámetro de la AI: un parámetro ecocardiográfico sencillo con importante significado pronóstico. *Med Clin (Barc).* 2007;129:441-5.
25. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
26. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-9.
27. Gula LJ, Klein GJ, Hellkamp AS, Massel D, Krahn AD, Skanes AC, et al. Ejection fraction assessment and survival: an analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Am Heart J.* 2008;156:1196-200.
28. Uretsky BF, Thygesen K, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, et al. Predictors of mortality from pump failure and sudden cardiac death in patients with systolic heart failure and left ventricular dyssynchrony: results of the CARE-HF trial. *J Card Fail.* 2008;14:670-5.