

## Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia: ¿Nueva entidad?

Dra. Patricia Javaloyes<sup>1,2</sup>, Dr. Víctor Marquina<sup>1,2</sup>, y Dr. C. Pere Llorens<sup>1,2,3</sup>✉

<sup>1</sup> Servicio de Urgencias, Corta Estancia y Hospital a Domicilio, Hospital General de Alicante. Alicante, España.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación de la Insuficiencia Cardíaca Aguda de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (ICA-SEMES). España.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández. Elche, Alicante, España.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 29 de abril de 2018  
Aceptado: 31 de mayo de 2018

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

### Abreviaturas

**BNP:** siglas en inglés de péptido natriurético cerebral

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**HTA:** hipertensión arterial

**IC:** insuficiencia cardíaca

**ICA:** IC aguda

**ICFEi:** IC con fracción de eyección intermedia

**ICFEp:** IC con fracción de eyección preservada

**ICFER:** IC con fracción de eyección reducida

### RESUMEN

En la actualidad se describe una nueva clasificación de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la IC con FEVI intermedia (ICFEi) entre 40 y 49%. Esta se incluye en la anterior clasificación en IC con FEVI mayor del 50% o FEVI preservada (ICFEp) y la IC con FEVI reducida (ICFER), menor del 40%. Este nuevo grupo de pacientes representa entre el 16-20% de los pacientes con IC, por lo que desde su publicación han habido varios estudios interesados en descubrir las características de estos. Tras revisar los estudios de los que disponemos actualmente se pueden extraer algunas conclusiones respecto a los que presentan ICFEi, que comparten características clínicas, epidemiológicas y etiológicas con los otros dos patrones (ICFEp e ICFER); por lo que cabe la posibilidad de que la ICFEi represente más un estado transicional entre ICFER y ICFEp que una entidad independiente en sí misma. Los pacientes con ICFEi no presentan diferencias en la mortalidad frente a los otros 2 grupos, excepto en aquellos con cardiopatía isquemia en los cuales la mortalidad es similar a la de pacientes con ICFER. Se recomienda tratar a los que tienen ICFEi de forma similar a aquellos con ICFEp, aunque se ha observado que los primeros se benefician de un tratamiento similar a los que padecen ICFER.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, Clasificación, Terapéutica

### *Heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: New entity?*

### ABSTRACT

*Currently, a new classification of patients with heart failure (HF) according to the left ventricular ejection fraction (LVEF), the HF with mid-range LVEF (HFmrEF) between 40 and 49% is described. This is included in the previous classification of HF with LVEF greater than 50% or preserved LVEF (HFpEF) and HF with reduced LVEF (HFrEF), less than 40%. This new group of patients represents between 16-20% of patients with HF, thus, since its publication, there have been several studies interested in discovering the characteristics of these. After reviewing the studies that we currently have, we can draw some conclusions regarding those with HFmrEF, which share clinical, epidemiological and etiological characteristics with the other two patterns (HFpEF and HFrEF); therefore, it is possible that the HFmrEF represents more a transitional state between HFrEF and HFpEF than an*

✉ P Llorens

Servicio de Urgencias Generales,  
UCE y UHD. Hospital General de  
Alicante. Calle Pintor Baeza, nº 12.  
03010. Alicante, España.  
Correo electrónico:  
llorens\_ped@gva.es

*independent entity in itself. Patients with HFpEF do not show differences in mortality compared to the other two groups, except in those with ischemic heart disease in whom mortality is similar to that in patients with HFrEF. It is recommended to treat those who have HFmrEF in a similar way to those with HFpEF, although it has been observed that the former benefit from a treatment similar to those with HFrEF.*

**Keywords:** Heart Failure, Left ventricular ejection fraction, Classification, Therapeutics

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad con una elevada prevalencia (2%) en la edad adulta, que puede llegar hasta un 8% en pacientes mayores de 65 años. Constituye una de las principales causas de hospitalización y llega a ser responsable del 2,5% del gasto sanitario<sup>1,3</sup>. Por dicho motivo, es importante el conocimiento de la enfermedad y por ello, continuamente se está indagando para conocer mejor el mecanismo de la IC y cómo mejorar su tratamiento.

La terminología más importante para describir la IC se basa en la clasificación según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>4</sup>; la cual, históricamente, ha sido definida en 2 grupos: IC con FEVI menor del 40%, o IC con FEVI reducida (ICFER), y con FEVI mayor del 50% o IC con FEVI preservada (ICFep). Hasta entonces los pacientes con FEVI entre 40-49% representaban una zona gris<sup>5</sup>. En el 2013 la guía de la Asociación Americana de Cardiología definió por primera vez el término de fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia (ICFEi) que abarca a estos pacientes con FEVI entre el 40 y el 49%<sup>6</sup>. Posteriormente en el 2016, la Sociedad Europea de Cardiología definió la ICFEi en los pacientes con fracción de eyección entre el 40 y el 49%<sup>7</sup>.

La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante, dada su relación con diferentes causas subyacentes, características demográficas, comorbilidades y respuesta a los tratamientos. Soloamente en aquellos con ICFEr los tratamientos han logrado la reducción de la morbimortalidad<sup>8</sup>. Por lo que es importante estimular la investigación clínica y terapéutica en el nuevo grupo de pacientes con FEVI entre 40 y 49%, y poder describir si existe una conducta terapéutica que mejore la morbilidad y mortalidad de estos pacientes<sup>9,10</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA DE LA ICFEi

La FEVI representa un papel principal en la clasifi-

cación de los pacientes con IC. En los estudios previos solamente se incluían enfermos con ICFep e ICFEr, excluyendo a los que presentaban FEVI entre el 40-49% o, incluso, incluyéndolos en el grupo de pacientes con ICFep. En estudios recientes se ha observado que la prevalencia de ICFEi está en aumento, pues se estima que representa el 20% de los casos con IC y se prevé que con el aumento de la edad de la población esta cifra crecerá en los próximos años<sup>11-13</sup>. Por ello es importante identificar la ICFEi como un grupo separado y estudiar las características, fisiopatología y tratamiento de este grupo de pacientes, ya que actualmente existe evidencia de qué tratamientos mejoran la mortalidad en los que presentan ICFEr pero no de los que tienen ICFep o ICFEi<sup>8</sup>.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de los pacientes con ICFEi son heterogéneas, en los últimos años se han realizado múltiples estudios para intentar concretarlas. En el 2007, en el estudio OPTIMIZE-HF, un análisis de 41267 pacientes que analizó a los hospitalizados con IC según el perfil ecocardiográfico, entre otras variables, se encontró que los que presentaban ICFEi se asemejan más a los pacientes con ICFep<sup>14</sup>. El mismo resultado se observó en el registro GWTG-HF, en el cual se comparaban pacientes con ICFEi con quienes presentaban ICFep e ICFEr; en este registro se observó que los que mostraban ICFEi compartían una característica con los que tenían ICFEr, que era la cardiopatía isquémica<sup>15</sup>. En un registro sueco de IC, con 42987 pacientes, se observó que los porcentajes de cardiopatía isquémica fueron del 60% en enfermos con ICFEr, 61% con ICFEi y 52% con ICFep<sup>16</sup>; y en un registro global de los que padecían insuficiencia cardíaca aguda (ICA) en 9 países de Europa, América Latina y Australia, en el cual se incluyeron 4953 pacientes, se obtuvo como resultado que los que tenían ICFEi compartían

características con los de ICFeR y ICFeP. Se observó, además, que los pacientes con ICFei presentaban mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA), y una baja prevalencia de insuficiencia renal aguda, tuvieron más hospitalizaciones por síndrome coronario agudo y se les administró más tratamiento vasodilatador intravenoso. La mortalidad a corto plazo fue menor que en los que tenían ICFeR y similar en pacientes con ICFeP<sup>17</sup>.

En el registro REDINSCOR II, donde se incluyeron 1420 pacientes de 20 hospitales españoles, se observó que aquellos con ICFei se asemejan a los que presentaban ICFeP en características como la edad, la HTA y la fibrilación auricular. En cambio con los pacientes con ICFeR comparten el predominio de sexo masculino y una mayor tasa de cardiopatía isquémica. No se observaron diferencias en la mortalidad entre estos grupos<sup>18</sup>.

En el CHART-2, donde se incluyeron 3480 pacientes, se observó que las características clínicas de aquellos con ICFei son intermedias entre los que tienen ICFeP y ICFeR; por lo que los enfermos con ICFei parecen representar un estado transicional entre ICFeR y ICFeP, más que una entidad independiente<sup>12</sup>. Un resultado similar se obtuvo en el registro español RICA donde se observa que las características clínicas de los pacientes con ICFei son similares a los que padecen ICFeP. En este registro se observa un mejor pronóstico en los que tienen ICFei respecto a los diagnosticados de ICFeR<sup>19</sup>. En la misma línea, en un estudio realizado sobre el registro español EAHFE, donde se analizaron 6856 pacientes con ICA, se apreció que aquellos con ICFei presentan características intermedias entre los pacientes con ICFeP y ICFeR<sup>20</sup>.

Respecto al tratamiento, a día de hoy está demostrado que los betabloqueadores mejoran el pronóstico en los pacientes con ICFeR, y en estudios recientes los resultados apuntan a que este beneficio es también aplicable a los que presentan ICFei<sup>21</sup>.

### FISIOPATOLOGIA DE LA ICFei

Estudios sugieren que la ICFeR y la ICFeP representan distintos síndromes fisiopatológicos<sup>22</sup>. La primera se caracteriza por presentar disfunción sistólica y la segunda, diastólica. La guía Europea de la Sociedad de Cardiología (ESC), sugiere que los pacientes con ICFei presentan ambas: disfunción diastólica y sistólica; lo que nos hace plantearnos si estos presentan una entidad en sí misma, o si simplemente

te –como hemos comentado– representan una transición entre pacientes con ICFeP y ICFeR.

La cardiopatía isquémica pudiera ser la base fisiopatológica de estos pacientes. Al igual que el registro sueco<sup>23</sup>, otros estudios como el de Chioncel *et al*<sup>24</sup> o el de Rickenbacker *et al*<sup>25</sup> mostraron mayores porcentajes de cardiopatía isquémica subyacente en los pacientes con ICFei. El registro REDINSCOR II<sup>18</sup> también obtuvo que la causa más frecuente fue la isquemia miocárdica, con un 39,1%, y la FA con 39,4%. En el registro *ESC HF Long Term*<sup>24</sup> se observó que las similitudes entre ICFei y el ICFeR, sugieren que la primera representa la recuperación de pacientes con ICFeR o un estadio temprano de ésta.

### PRONÓSTICO

El pronóstico de pacientes con ICFei se asemeja más al de aquellos con ICFeP, excepto en los que padecen cardiopatía isquémica, en los cuales la mortalidad es similar a pacientes con ICFeR<sup>23</sup>.

En el registro OPTIME HF<sup>14</sup> se observó una mortalidad en pacientes con ICFeR de 3,9%, en ICFei de 3% y en ICFeP de 2,9%. En el GWTG-HF la mortalidad registrada, a los 30 días y al año, en pacientes con ICFei fue de 8,2% y de 35,1%, respectivamente; en ICFeP, de 8,5% y 35,6%; y en ICFeR de 9,5% y 37,5%<sup>13</sup>.

En el REDINSCOR II no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria entre los 3 grupos, la causa de muerte más frecuente fue la IC refractaria y la muerte de causa no cardiovascular<sup>18</sup>.

En otro estudio del registro EAHFE, con 3958 pacientes con ICA, se observó que tras ajustar los coeficientes de riesgo (*HR* por sus siglas en inglés) por las variables discordantes entre los grupos, no se encontraron diferencias significativas de mortalidad tras un episodio de agudización para el grupo de ICFei respecto al grupo de ICFeP y el grupo de ICFeR<sup>20</sup>.

En el reciente estudio de Hamatani *et al*<sup>26</sup>, basado en 2 registros japoneses (WET-HFy NaDEF), que analiza el papel pronóstico de los péptidos natriuréticos (BNP) en pacientes con IC según su FEVI, se observó que el valor pronóstico del BNP en aquellos con ICFei presenta características intermedias entre los grupos de pacientes con ICFeP y ICFeR<sup>26</sup>. El BNP es un péptido hormonal liberado predominantemente por el miocardio ventricular, en respuesta al estrés del miocardio, por lo que en pacientes con ICFeP se observan niveles más bajos de BNP que en los que tienen ICFeR. Al parecer los casos con ICFei

presentan características intermedias entre estos dos grupos.

Respecto a cuál es el destino más apropiado para los pacientes con ICFEi, en el registro EAHFE se apreció que los pacientes con ICA con ICFEi que ingresan en Cardiología presentan menos reconsultas a los 30 días que los que ingresan en Medicina Interna, o que son egresados directamente desde el Servicio de Urgencias<sup>27</sup>.

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La definición de ICFEi es todavía muy reciente por lo que no tenemos información suficiente para afirmar cuál debe ser el tratamiento de estos pacientes, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sugiere que hasta disponer de más información, se deben tratar de forma similar a los que presentan ICFEr<sup>7</sup>.

Dentro de esta guía se pueden encontrar algunos estudios clínicos en fase II y III en pacientes con IC con FEVI intermedia o preservada, respecto al beneficio del uso de ciertos fármacos frente a placebo. En el *CHARM-Preserved*<sup>28</sup> se realizó un estudio con candesartán frente a placebo en pacientes con FEVI mayor de 40%, estadio II-IV de la *NYHA* y con historia de hospitalización por causas cardíacas con un seguimiento de 3 años, en el cual se observó una tendencia a la reducción del 11% en la variable combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC (22% frente al 24%;  $p=0,12$  sin ajustar,  $p=0,051$  ajustado).

En el *SENIORS*<sup>29</sup> se realizó un estudio de nebivolol frente a placebo en pacientes con IC confirmada como ingreso por IC en los últimos 12 meses o FEVI menor o igual del 35%, o ambas; en los últimos 6 meses, edad mayor o igual a 70 años y con un seguimiento de 1,8 años; en el cual se observó reducción del 14% en la variable combinada de mortalidad por todas las causas u hospitalización cardiovascular (31% frente al 35%;  $p=0,04$ ).

En el *PARAMOUNT*<sup>30</sup> se realizó un estudio de sacubitrilo/valsartán frente a valsartán en pacientes con IC con FEVI mayor o igual a 45%, estadio II-III de la *NYHA*, NT-proBNP mayor de 400pg/ml y con un seguimiento de 12 semanas; en el cual se observó una reducción de NT-proBNP-cociente de cambio con sacubitrilo/valsartán, 0,77(IC95%; 0,64-0,92;  $p=0,005$ ).

En el resto de estudios realizados: PEP-CH<sup>31</sup> donde se estudió el perindopril frente a placebo; el I-PRESERVE<sup>32</sup>, irbesartán frente a placebo; el ALDO-

DHF<sup>33</sup> y el TOPCAT<sup>34</sup>, espironolactona frente a placebo; el DIG-PEF<sup>35</sup>, digoxina frente a placebo; y el RELAX<sup>36</sup>, sildenafil frente a placebo, no se encontraron diferencias significativas respecto a la mortalidad.

A pesar de que en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se recomienda tratar a los pacientes con ICFEi de forma similar a los que tienen ICFEp, se ha observado que aquellos con ICFEi se benefician de un tratamiento similar a los que padecen ICFEr.

En el estudio de Cleland *et al*<sup>1</sup> se observó que el uso de betabloqueadores en pacientes con IC, en ritmo sinusal, presentaba un beneficio sobre la morbilidad y mortalidad más evidente en quienes presentaban ICFEr, pero también observado en ICFEi.

Si observamos la medicación usada en pacientes con disfunción ventricular en los registros sobre IC según su FEVI, se puede ver que los que padecen ICFEi presentan una estrategia terapéutica significativamente diferente a aquellos con ICFEr e ICFEp, lo cual refleja la ausencia de recomendaciones específicas sobre la conducta a seguir en los pacientes con ICFEi.

En el registro RENDINSCOR II<sup>18</sup> se observó que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en los pacientes con ICFEr fue de 78,8%, en ICFEi de 72,4% y en ICFEp de 63,1%. El uso de betabloqueadores en la ICFEr fue de 86,2%, ICFEi 71,8% y ICFEp 59,5%. Los antialdosterónicos en ICFEr, 65,8%; ICFEi, 45%; el ICFEp, 28,5%; y los diuréticos de asa en ICFEr 89,4%, ICFEi 82,6% y ICFEp 84,6%.

En el *Heart Failure Long-Term Registry*<sup>24</sup> el uso de betabloqueadores e IECA fue de 90% en pacientes con ICFEr e ICFEi, y en pacientes con ICFEp fue del 75%. El uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides fue del 70% en pacientes con ICFEr, 55% en ICFEi y 35% en ICFEp. Respecto al uso de ivabradina, fue del 10% en pacientes con ICFEr, ICFEi y de tan solo el 5% en pacientes con ICFEp.

En cuanto a la terapéutica aguda de los pacientes con IC, el registro EAHFE objetivó que no existen diferencias en el tratamiento administrado en urgencias a pacientes con ICFEi que acuden por una descompensación aguda de IC, si los comparamos con los otros dos grupos<sup>20</sup>. Con lo que actualmente el papel de los servicios de urgencias hospitalaria y extrahospitalaria con respecto al pronóstico de los pacientes con ICA, independientemente de su FEVI, continúa siendo incierto<sup>37-41</sup>.

## TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES

Como hemos descrito, la fisiopatología de la ICFEi es, a día de hoy, desconocida; y según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>7</sup> presenta similitudes con la ICFEp, donde se pueden encontrar afecciones que se asocian a fenotipos diferentes, entre los que se incluyen enfermedades cardiovasculares (fibrilación auricular, HTA, hipertensión pulmonar, enfermedad arterial periférica) y enfermedades no cardiovasculares (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, anemia, deficiencia de hierro, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y obesidad). Si se compara la mortalidad de los pacientes con ICFEp e ICFEi con los que tienen ICFEr se observa que las muertes en los que padecen ICFEp e ICFEi suelen ocurrir por causas no cardiovasculares.

Hasta la actualidad no se ha demostrado que ningún tratamiento reduzca la morbilidad y mortalidad en los pacientes con ICFEi, pero sí parece importante realizar intervenciones que mejoren los síntomas, la calidad de vida y la evolución, sin exacerbar la IC<sup>7,42</sup>.

En el CHART-2<sup>12</sup> se observó que los pacientes que inicialmente presentan ICFEi y pasan a ICFEr, muestran peor pronóstico que los que permanecen en ICFEi o mejoran su fracción de eyección a conservada. En este estudio se encontró que en el primer año el 44% de los pacientes con ICFEi pasan a ICFEp y el 16% pasan a ICFEr; y a los 3 años, el 45% y el 21%, respectivamente. Se observaron como factores predictivos de cambios en la FEVI, la cardiopatía isquémica como factor negativo y el sexo femenino como positivo. No se observaron cambios significativos en la asociación del uso de determinados fármacos y los cambios en la FEVI, los betabloqueantes y los diuréticos no presentaron mejoría en la FEVI de los pacientes con ICFEr.

## EL FUTURO SOBRE ICFEI

El término de ICFEi es relativamente reciente, aunque ya en guías previas de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>7</sup> se mencionaba la existencia de una zona gris entre la ICFEr y la ICFEp. Es probable que el identificar la ICFEi como grupo separado estimulara la investigación sobre las características, fisiopatología y el tratamiento de este grupo de pacientes. Se cree que probablemente los pacientes con ICFEi tengan una disfunción sistólica leve pero con características de disfunción diastólica.

Todavía tenemos un elevado desconocimiento respecto a los pacientes con ICFEi; por ello, es importante realizar estudios futuros donde se puedan incluir enfermos con ICFEi y conocer más a fondo la fisiopatología de estos pacientes, su etiología, el fenotipo, cómo tratar las comorbilidades, de qué tratamiento se benefician para mejorar la morbilidad y mortalidad, y la conveniencia de su inclusión en las escalas de riesgo para pacientes ambulatorios o con ICA<sup>43-45</sup>. Se cree que estos estudios son factibles ya que los que tiene ICFEi representan una cuarta parte de los pacientes con IC, por lo que disponemos de herramientas para poder realizar estudios prospectivos y aprender más sobre sus características.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
2. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163-70.
3. Llorens P, Escoda R, Miró Ò, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, *et al*. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (*Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments*). *Emergencias*. 2015;27(1):11-22.
4. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Aurichio 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 Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16):e147-239.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H,

- Cleland JG, Coats AJ, *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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
8. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, *et al.* Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97-112.
  9. Pérez-Díez C, Real-Campaña JM, Noya-Castro MC, Andrés-Paricio F, Abad-Sazatornil MR, Povar-Marco JB. Errores de medicación en un servicio de urgencias hospitalario: estudio de situación para mejorar la seguridad de los pacientes. *Emergencias.* 2017;29(6):412-5.
  10. De Andrés Lázaro AM. Acerca de los errores de medicación en los servicios de urgencias hospitalarios: pasos para la mejora en la seguridad del paciente. *Emergencias.* 2017;29(6):371-2.
  11. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, *et al.* Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):464-72.
  12. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamachi T, Onose T, *et al.* Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-69.
  13. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, *et al.* Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126(1):65-75.
  14. 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(8):768-77.
  15. 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(5):721-30.
  16. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, *et al.* Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2017 [citado 18 Abr 2018];10(6):e003875. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875>
  17. Farmakis D, Simitsis P, Bistola V, Triposkiadis F, Ikonomidis I, Katsanos S, *et al.* Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(5):359-68.
  18. 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 cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(5):338-46.
  19. Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas Ó, Conde-Martel A, Arias-Jiménez JL, Llàcer-Iborra P, *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol.* 2018;255:124-8.
  20. Miró Ò, Javaloyes P, Gil V, Jacob J, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, *et al.* Mortalidad tras un episodio de insuficiencia cardiaca aguda en una cohorte de pacientes con función ventricular intermedia: análisis global y en relación con el lugar de ingreso. *Med Clin (Barc).* 2018;151(6):223-30.
  21. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, *et al.* Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35.
  22. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, *et al.* Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2009;119(24):3070-7.
  23. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, *et al.* A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624-34.
  24. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, *et al.* Epidemiology

- and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85.
25. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1586-96.
  26. Hamatani Y, Nagai T, Shiraiishi Y, Kohsaka S, Nakai M, Nishimura K, *et al.* Long-term prognostic significance of plasma B-type natriuretic peptide level in patients with acute heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2018;121(6):731-8.
  27. Miró O, Javaloyes P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, *et al.* Comparative analysis of short term outcomes of patients with heart failure with mid-range ejection fraction after acute decompensation. *Am J Cardiol.* 2018 [En prensa]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.021>
  28. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-87.
  29. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-25.
  30. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67.
  31. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet.* 2015;385(9982):2107-17.
  32. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioaka K, Miura M, *et al.* Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J.* 2015;36(15):915-23.
  33. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Gardini A, Giordano A. Mechanisms and immediate outcome of in-hospital cardiac arrest in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001;87(5):655-7, A10-1.
  34. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81.
  35. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(2):270-6.
  36. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, *et al.* The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45.
  37. Jacob J, Arranz M, Sancho Ramoneda M, López A, Navarro Sáez MC, Cousiño Chao JR, *et al.* Estudio de cohortes de pacientes tratados con ventilación no invasiva en servicios de urgencias prehospitalarios y hospitalarios de Cataluña: registro VNICat. *Emergencias.* 2017;29(1):33-8.
  38. Park JJ, Kim SH, Oh IY, Choi DJ, Park HA, Cho HJ, *et al.* The effect of door-to-diuretic time on clinical outcomes in patients with acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):286-94.
  39. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, *et al.* Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3042-51.
  40. Harjola P, Harjola VP. ¿Podemos hacer más por los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en la fase prehospitalaria? *Emergencias.* 2017;29(4):221-2.
  41. Miró O, Llorens P, Escalada X, Herrero P, Jacob J, Gil V, *et al.* Atención prehospitalaria a los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en España: estudio SEMICA. *Emergencias.* 2017;29(4):223-30.
  42. Aguirre Tejedó A, Miró O. Prevalencia de factores precipitantes de insuficiencia cardíaca aguda y su impacto pronóstico: una revisión sistemática. *Emergencias.* 2017;29(3):185-93.
  43. Llorens P. Necesidad de evaluar el riesgo de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en los servicios de urgencias más allá del juicio clínico. *Emergencias.* 2018;30(2):75-6.

44. García-Gutiérrez S, Quintana López JM, Antón-Ladislao A, Gallardo Rebollal MS, Rilo Miranda I, Morillas Bueno M, *et al.* Validación externa de la escala EAHFE-3D para la evaluación del pronóstico en insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2018;30(2):84-90.
45. Rivero-Santana A, Del Pino-Sedeño T, Ramallo-Fariña Y, Vergara I, Serrano-Aguilar P. Valor de los instrumentos ISAR y TRST para predecir resultados adversos en población general geriátrica asistida en los servicios de urgencias: metanálisis. *Emergencias*. 2017;29(1):49-60.