

IMPACTO DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PRONÓSTICO HOSPITALARIO Y A LARGO PLAZO

IMPACT OF THE NEW CLASSIFICATION OF CARDIAC FAILURE IN HOSPITAL AND LONG-TERM PROGNOSIS

MARIANELA BARROS¹, CAROLA CRIMELLA¹, MARINA PÉREZ BEC¹, ALEJANDRO DE LA VEGA¹, AGUSTINA GIARROCO¹, EZEQUIEL J. ZAIDEL², MARÍA I. SOSA LIPRANDI³, ÁLVARO SOSA LIPRANDI⁴.

RESUMEN

Introducción. Según las normativas europeas más recientes, la insuficiencia cardíaca (IC) se reclasificó de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IC con FEVI reducida (ICFEr, FEVI <40%), IC con FEVI moderada o intermedia (ICFEm, FEVI 40-49%) e IC con FEVI preservada (ICFEp, FEVI >49%). Sin embargo, se desconoce la tasa de eventos hospitalarios y el pronóstico alejado de acuerdo a esta clasificación.

Objetivo. Analizar la etiología de la IC, mortalidad hospitalaria y eventos en el seguimiento a largo plazo utilizando la nueva clasificación.

Métodos. Se analizaron las historias clínicas de 600 pacientes que fueron hospitalizados en un sanatorio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se evaluaron las características basales y los eventos durante la hospitalización y en el seguimiento a 3,5 años.

Resultados. Se identificaron 225 pacientes con ICFEr (41,3%), 75 con ICFEm (13,7%), y 244 con ICFEp (44,8%) en esta cohorte. Se encontraron diferencias significativas entre los nuevos grupos propuestos en cuanto a las características analizadas, siendo los pacientes con ICFEm similares a los ICFEp en cuanto a características basales (edad media 77 años en ambos vs. 67 años en ICFEr; presión sistólica al ingreso 146 mmHg en ambos vs. 131 mmHg en ICFEr; fibrilación auricular previa 40% en ambos vs. 30% en ICFEr; $p < 0,05$). Se comprobó que en el seguimiento a 3,5 años los pacientes con ICFEp presentaron una tendencia a mayor mortalidad (ICFEp 45% vs. ICFEm 37% e ICFEr 37%; log rank $p = 0,18$) y en forma similar el combinado de muerte o rehospitalización por insuficiencia cardíaca (48%, 38% y 38%, respectivamente, log rank $p = 0,14$).

Conclusión. Utilizando la nueva clasificación de IC, los pacientes con ICFEm presentan características basales y eventos hospitalarios similares a los pacientes con ICFEp, pero en el seguimiento presentan una mortalidad similar a ICFEr.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca sistólica; pronóstico; clasificación.

ABSTRACT

Introduction: According to the most recent European guidelines, heart failure (HF) was reclassified according to left ventricular ejection fraction (LVEF) in HF with reduced LVEF (HFrEF, LVEF <40%), HF with moderate or mid-range LVEF (HFmEF, LVEF 40-49%) and HF with preserved LVEF (HFpEF, LVEF >49%). However, the rate of hospital events and long-term prognosis according to this classification is unknown.

Objective: To analyze the etiology of HF, hospital mortality and events in long-term follow-up using the new classification.

Methods: We analyzed the data of 600 patients who were hospitalized in a private clinic in the Autonomous City of Buenos Aires. Baseline characteristics, events during hospitalization and follow-up at 3.5 years were evaluated.

Results: 225 patients with rheumatic heart disease were identified (41.3%), 75 with HFmEF (13.7%) and 244 cases with HFpEF (44.8%) in this cohort. Significant differences were found between the new groups proposed in terms of the characteristics analyzed, with patients with HFmEF similar to HFpEF in terms of baseline characteristics (mean age 77 years in both vs 67 in HFrEF, systolic pressure at admission 146 mmHg in both vs 131 in HFrEF, previous AF 40% in both vs 30% in HFrEF, $p < 0.05$). It was found that in the follow-up at 3.5 years, patients with HFpEF showed a trend towards higher mortality (HFpEF 45% vs HFmEF 37% and HFrEF 37%, log rank $p = 0.18$), and similarly the composite endpoint of death or readmission due to heart failure (48%, 38%, and 38%, respectively, log rank $p = 0.14$).

Conclusion: Using the new classification of HF, patients with HFpEF present baseline characteristics and hospital events similar to patients with HFmEF, but at follow-up they show a mortality similar to HFrEF.

Keywords: heart failure; systolic heart failure; prognosis; classification.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):49-52 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema no resuelto a nivel mundial. Se estima que actualmente un 3% de la población estadounidense tiene IC y se espera un incremento en los próximos años¹.

Desde mediados del siglo 20, se emplearon progresivamente diferentes fármacos y dispositivos que han logrado reducir la mortalidad y las rehospitalizaciones de estos pacientes, pero el beneficio se observó principalmente en sujetos con fracción de eyección (FEVI) reducida.

La fracción de eyección, si bien no es un parámetro biológico, ha sido validada como una herramienta precisa para analizar el estado contráctil del ventrículo izquierdo y la disfunción sistólica; además presenta una gran correlación con el pronóstico. Cada uno de los ensayos clínicos y de los estudios observacionales han utilizado diferentes puntos de corte de FEVI para determinar el pronóstico o la respuesta a las terapéuticas. Existe incertidumbre acerca del valor para considerar a un paciente con disfunción sistólica².

Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología ha establecido una nueva clasificación para agrupar a los pacientes con disfunción sistólica que se beneficiarán con las terapéuticas específicas (ICFEr, FEVI menos de 40%), los que presentan estado contráctil preservado pero signos y síntomas de IC atribuidos a disfunción diastólica (ICFEp, FEVI más de 49%)

1. Residente de Cardiología Clínica

2. Médico Staff de Cardiología Clínica

3. Coordinadora Unidad Insuficiencia Cardíaca

4. Coordinador de Cardiología

Fundación Sanatorio Güemes. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

✉ **Correspondencia:** Dra. Marianela Barros. Charcas 4070. 7° B. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. mara_barros14@hotmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 01/11/2017 | Aceptado: 26/01/2018

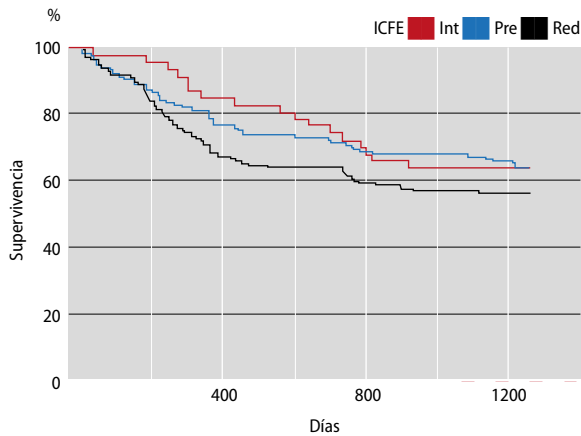


Figura 1. Supervivencia según grupos de fracción de eyección. ICFE: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección. Int: intermedia. Pre: preservada. Red: reducida.

y un grupo intermedio o limitrofe (ICFEm, FEVI 40 a 49%), que según se comenta en dicha guía, requeriría un análisis más profundo acerca de los mecanismos de daño miocárdico, así como terapéuticas específicas³. No existe información en nuestro medio acerca de las características de los pacientes con IC utilizando dichos puntos de corte.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue describir las características de los pacientes con IC en función de la nueva clasificación, y las diferencias entre ellos en el pronóstico hospitalario y a largo plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó la base de datos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca del Sanatorio Güemes (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina), con inicio el 1 de julio de 2013. Se realizó un corte al llegar a 600 pacientes consecutivos y se analizaron los datos en dos situaciones clínicas: durante la hospitalización por IC aguda y en el seguimiento ambulatorio.

Se analizaron las características basales, datos hemodinámicos, estudios complementarios e intervenciones durante la hospitalización. Para este estudio se excluyeron los sujetos a los que no se les realizó un ecocardiograma durante la internación.

Se dividió a la población en tres grupos: ICFEp (preservada, FEVI mayor del 49%), ICFEm (moderada o limitrofe) e ICFEr (reducida, FEVI menor del 40%). El seguimiento máximo fue a 3,5 años y se realizó mediante historia clínica electrónica y contactos telefónicos. Se evaluó la mortalidad por cualquier causa en función del grupo de FEVI y el criterio de valoración combinado de mortalidad o rehospitalización por insuficiencia cardíaca, analizado como tasas y como media de días vivo y fuera del hospital.

Análisis estadístico: las variables discretas se describen como números y porcentajes. Las variables continuas se describen como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartilo, de acuerdo a su tipo de distribución. El análisis comparativo se realizó mediante la prueba de t de Student, Chi cuadrado, ANOVA o Fisher, según correspondiera. Se confeccionaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier y las diferencias en el seguimiento se evaluaron mediante *log rank* p. Se utilizó el programa estadístico MedCalc® y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

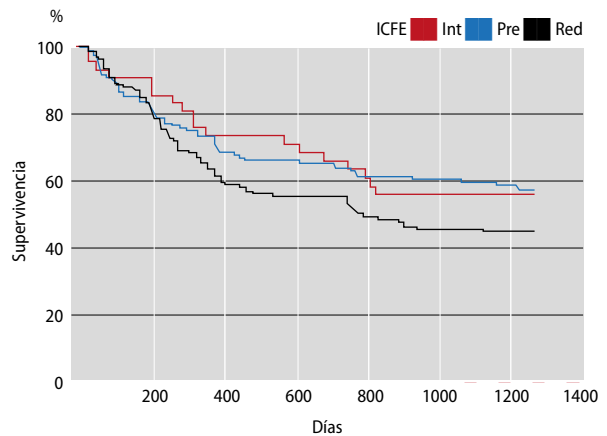


Figura 2. Días vivo y fuera del hospital. ICFE: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección. M: moderada. P: preservada. R: reducida.

RESULTADOS

Sobre 600 pacientes consecutivos, se excluyeron 56 casos en los que no se realizó ecocardiograma durante la hospitalización, permaneciendo para este análisis 544. Las características basales de la población se describen en la **Tabla 1**.

Se identificaron 225 pacientes con ICFEr (41,3%), 75 con ICFEm (13,7%) y 244 casos presentaban ICFEp representando 44,8% de esta cohorte. Se encontraron diferencias significativas entre los nuevos grupos propuestos en cuanto a las características analizadas, comportándose los pacientes con ICFEm e ICFEp de modo similar en cuanto a sus características basales (edad media 77 años en ambos vs. 67 años en ICFEr, presión sistólica al ingreso 146 mmHg en ambos vs. 131 mmHg en ICFEr, fibrilación auricular previa 40% en ambos vs. 30% en ICFEr; $p < 0,05$). Las etiologías preponderantes en la ICFEp fueron la hipertensiva y valvular mientras que en ICFEm e ICFEr la principal etiología fue la isquémica. El uso de antagonistas neurohumorales al alta fue mayor en los pacientes con ICFEr. La mortalidad hospitalaria fue 9,8% en ICFEp, 6,6% en ICFEm, y 16% en ICFEr ($p = NS$).

Al analizar las diferencias entre los grupos, se comprobó que los pacientes con ICFEm se asemejan a los que presentan ICFEp en cuanto a la evolución hospitalaria.

Tras excluir a los pacientes fallecidos durante la hospitalización ($n = 65$), así como a los casos que no se pudieron contactar ($n = 128$), se analizaron los eventos en el seguimiento ambulatorio de 351 sujetos.

Las tasas de mortalidad en el seguimiento máximo de 3,5 años fueron 45,8% en ICFEp, 37,7% en ICFEm y 37% en ICFEr, *log rank* $p = 0,18$, (**Figura 1**). Y en forma similar el combinado de muerte o rehospitalización por insuficiencia cardíaca (48%, 38% y 38%, respectivamente, *log rank* $p = 0,14$) mientras que los días vivo y fuera del hospital fueron en ICFEp 776 (± 40) días, en ICFEm 897 (± 70) días y en ICFEr 884 (± 42) días (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

La clasificación de la IC de acuerdo a la FEVI resulta importante debido a su valor pronóstico, y a la capacidad de extrapolación y comparación de los datos obtenidos de acuerdo a la gran ex-

tensión de su utilización en múltiples ensayos clínicos a nivel mundial.

Los principales ensayos en ICFe incluyen a pacientes con FEVI \leq 35-40% y, por el momento, el beneficio terapéutico se limita a este grupo⁴. Los registros y ensayos clínicos en ICFe han utilizado diferentes puntos de corte (FEVI $>$ 40%, FEVI $>$ 45%, FEVI $>$ 50%) y es por esto que

se considera que la IC con FEVI delimitada entre el 40 y 49% requiere de mejor caracterización.

La prevalencia de estos patrones de IC varía en los diferentes registros en función de la procedencia de los pacientes y demuestran pronóstico distinto según la ICFe⁵. El registro europeo HF Long-Term Registry, demostró que la prevalencia de IC con FEVI $>$ 45% entre los pacien-

Tabla 1. Características basales de la población.

	Global (n=544)	Fey preservada (n=244)	Fey intermedia (n=75)	Fey reducida (n=255)	p
Edad (años)	72,8 (\pm 14,1)	76,7 (\pm 12,8)	76,9 (\pm 10,9)	67,2 (\pm 14,5)	<0,01
Sexo masc	315 (57,8%)	102 (41,6%)	42 (56%)	171 (54,2%)	
Fey	47 (\pm 17,5)	65,5 (\pm 6,9)	44,6 (\pm 2,5)	30,4 (\pm 5,8)	<0,01
Comorbilidades					
HTA	45 (81,6%)	210 (85,7%)	62 (82,6%)	173 (76,8%)	ns
IAM previo	122 (22,3%)	34 (12,8%)	22 (29,3%)	66 (29,3%)	<0,01
FA previa	199 (36,5%)	98 (40%)	32 (42,6%)	69 (30,6%)	ns
MCP previo	41 (7,5%)	19 (7,7%)	7 (9,3%)	15 (6,6%)	ns
DBT	176 (32,2%)	68 (27,7%)	21 (28%)	87 (38,6%)	ns
IRC	75 (13,9%)	33 (13,4%)	10 (13,3%)	33 (14,6%)	ns
DLP	158 (28,9%)	62 (39,2%)	21 (28%)	75 (33,3%)	ns
EPOC	92 (16,8%)	48 (19,5%)	13 (17,3%)	31 (13,7%)	ns
ACV	47 (8,6%)	21 (8,5%)	8 (10,6%)	18 (8,3%)	ns
EVP	42 (7,7%)	15 (6,1%)	6 (8%)	21 (9,3%)	ns
Enolista	42 (7,7%)	8 (3,2%)	6 (8%)	28 (12,4%)	<0,01
Anemia	71 (12,3%)	42 (17,1%)	11 (14,6%)	18 (25,3%)	0,01
Chagas	19 (3,4%)	4 (1,6%)	3 (4%)	12 (5,3%)	ns
Examen físico					
IMC (kg/m ²)	28,2 (\pm 4,0)	27,8 (\pm 4)	28,2 (\pm 3,6)	28,6 (\pm 4,1)	ns
FC (l/min)	96,8 (\pm 25,3)	96,1 (\pm 26,5)	94,7 (\pm 26,6)	98,4 (\pm 23,5)	ns
TAS (mmHg)	139,8 (\pm 34,8)	145,9 (\pm 36,4)	146,5 (\pm 31,9)	131,2 (\pm 32,3)	<0,01
Forma de presentación					
Anterógrado	13 (2,4%)	0	1 (1,4%)	12 (5,4%)	ns
Congestión	412 (78%)	175 (73,2%)	55 (78,5%)	182 (83,1%)	ns
EAP	193 (19,5%)	64 (26,7%)	14 (20%)	25 (11,4%)	ns
Tratamiento al alta					
AAS	252 (46,2%)	109 (44,4%)	37 (49,3%)	106 (47,1%)	ns
ACO	155 (28,4%)	72 (29,3%)	23 (30,6%)	60 (26,6%)	ns
Antidosteroico	180 (33%)	25 (10,2%)	18 (24%)	137 (60,8%)	<0,01
Amiodarona	30 (5,5%)	13 (13,3%)	2 (2,6%)	15 (6,6%)	ns
ARA II	92 (16,8%)	43 (17,5%)	15 (20%)	34 (36,9%)	ns
Betabloqueantes	378 (69,3%)	166 (67,7%)	50 (66,6%)	162 (72%)	ns
Bloq. cálcicos	95 (17,4%)	60 (24,4%)	17 (22,6%)	18 (8%)	ns
Digoxina	38 (6,9%)	10 (4%)	6 (8%)	22 (9,7%)	ns
Estatinas	233 (42,7%)	97 (39,5%)	35 (46,6%)	101 (44,8%)	ns
Furosemida	331 (60,7%)	136 (55,5%)	48 (64%)	147 (65,3%)	ns
IECA	255 (46,7%)	102 (41,6%)	34 (45,3%)	119 (52,8%)	ns
Ivabradina	14 (2,5%)	0	0	14 (6,2%)	ns
Tiazidas	6 (1,1%)	5 (2%)	1 (1%)	0	ns
Laboratorio					
Sodio (mEq/l)	135,7 (\pm 7,0)	135 (\pm 7,0)	135,6 (\pm 7,7)	136,6 (\pm 6,8)	ns
Potasio (mEq/l)	4 (\pm 1,2)	4 (\pm 0,6)	3,9 (\pm 0,7)	4,1 (\pm 1,8)	ns
Clearance (ml/min/1,73 m ²)	65,2 (\pm 26,9)	64,9 (\pm 28,0)	61,5 (\pm 23,0)	66,8 (\pm 27,0)	ns
Hemoglobina (g/dl)	12 (\pm 2,4)	11,5 (\pm 2,3)	11,4 (\pm 2,5)	12,8 (\pm 2,3)	ns
Tratamiento previo					
AAS	213 (39,0%)	166 (67,7%)	47 (62,6%)	119 (52,8%)	<0,01
ACO	127 (23,3%)	64 (26,1%)	17 (22,6%)	46 (20,4%)	ns
Antidosteroico	98 (17,9%)	23 (9,3%)	12 (16%)	63 (28%)	ns
Amiodarona	52 (9,5%)	23 (9,3%)	5 (6,6%)	24 (10,6%)	ns
ARA II	120 (22%)	58 (23,6%)	18 (24%)	44 (19,5%)	ns
Betabloqueantes	300 (55%)	136 (55,5%)	38 (52,6%)	126 (56%)	ns
Bloq. cálcicos	73 (13,3%)	48 (19,5%)	9 (12%)	16 (7,1%)	<0,01
Digoxina	39 (7,1%)	16 (6,5%)	3 (4%)	20 (8,8%)	ns
Estatinas	142 (26%)	63 (25,7%)	13 (17,3%)	66 (29,3%)	ns
Furosemida	194 (35,6%)	76 (31%)	20 (26,6%)	98 (43,5%)	ns
IECA	194 (35,6%)	83 (33,8%)	29 (38,6%)	82 (36,4%)	ns
Tiazidas	30 (5,5%)	23 (9,3%)	3 (4%)	4 (1,7%)	<0,01

Fey: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto agudo de miocardio. FA: fibrilación auricular. DLP: dislipemia. MCP: marcapasos. IRC: insuficiencia renal crónica. IMC: índice de masa corporal. FC: frecuencia cardíaca. TAS: tensión arterial sistólica. EAP: edema agudo de pulmón. AAS: aspirina. ACO: anticoagulación. ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. NS: p>0,05.

tes hospitalizados era de 32,8%, mientras que en el registro americano de IC aguda (OPTIMIZE-HF) la prevalencia de IC con FEVI \geq 40% es del 51,2%⁶. En nuestro trabajo, la prevalencia de ICFer, ICFEm, ICFEp representan 41,3%, 13,7% y 44,8% respectivamente, lo que supone que el 58,5% tenía FEVI \geq 40%, en línea con el registro OPTIMIZE-HF.

Cabe destacar que en una publicación del TOPCAT donde se analizan las características basales y el pronóstico de los pacientes según 4 grupos de FEVI (45-49%, 50-54%, 55-59%, 60%) se demostró que el grupo con FEVI 45-49% tiene una mayor proporción de varones y de cardiopatía isquémica que los grupos con mayor FEVI⁷.

Múltiples registros y ensayos clínicos han analizado esta nueva clasificación obteniendo resultados dispares en cuanto al pronóstico y sus determinantes en pacientes con IC. Esto se puede ver en publicaciones del registro MAGGIC donde se describe un peor pronóstico de la ICFer, aunque sin mencionar de manera específica el origen hospitalario o ambulatorio de los pacientes incluidos⁸. En el registro OPTIMIZE-HF se describe una mortalidad hospitalaria no ajustada ligeramente superior en ICFer (FEVI<40%) que en IC con FEVI>40% (el 3,9 frente al 2,9%; OR=1,34; p<0,0001), pero sin diferencias entre los grupos de IC con FEVI 40-50% y FEVI>50% (el 3,0 frente al 2,9%; p=0,65)⁶. Otras publicaciones que incluyen a pacientes hospitalizados describen una mortalidad similar entre la ICFE reducida y la conservada y la muerte relacionada con la IC (muerte súbita o muerte por progresión de la IC) es la principal causa de mortalidad en ambas, aunque con mayor peso de la muerte cardiovascular no relacionada con la IC en el grupo con FEVI conservada^{9,10}.

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron que utilizando la nueva clasificación de IC, los pacientes con ICFEm presentan

características basales y eventos hospitalarios similares a los pacientes con ICFEp, pero en el seguimiento presentan una mortalidad similar a ICFer.

También nos permitió identificar que la nueva categorización de pacientes con ICFEm identifica una población con características clínicas de transición entre el grupo de ICFEp e ICFer

Como limitaciones podemos mencionar que este trabajo fue basado en un registro unicéntrico, con un importante porcentaje de pérdidas de paciente en el seguimiento. Se utilizó un dato ecocardiográfico único durante la hospitalización y no fue reevaluada la FEVI en estudios subsiguientes. Esto significa que la categorización de los pacientes en los diferentes grupos se llevó a cabo con el valor de FEVI obtenida durante la hospitalización, en una fase de inestabilidad clínica, por lo tanto se desconoce la evolución de la FEVI durante el seguimiento en el que podría haber pacientes que sufrieran cambios dinámicos en la misma. Hubo un porcentaje de pacientes (56 [9,3%]) a los que no se incluyó en el análisis por falta de determinación de la FEVI al ingreso. Además, el tratamiento fue el instaurado al alta hospitalaria, por lo que tampoco se puede asegurar que sea el tratamiento mantenido durante todo el seguimiento, hecho que podría tener algún tipo de influencia en el pronóstico.

CONCLUSIÓN

Utilizando la nueva clasificación de IC, los pacientes con ICFEm presentan características basales y eventos hospitalarios similares a los pacientes con ICFEp, pero en el seguimiento presentan una mortalidad similar a ICFer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44.
2. 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):1624-1634.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1167.e1-e85.
4. 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.
5. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173-84.
6. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiu M, Greenberg BH, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. 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.
7. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al; for the TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62.
8. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-7.
9. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005.
10. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJ, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2004;110(15):2180-3.