

Artículo original

# Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis



Agustín Ciapponi\*, Andrea Alcaraz, María Calderón, María Gabriela Matta, Martín Chaparro, Natalie Soto y Ariel Bardach

Departamento de Revisiones Sistemáticas, Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS-CONICET), Buenos Aires, Argentina

## Historia del artículo:

Recibido el 23 de noviembre de 2015

Aceptado el 22 de abril de 2016

On-line el 21 de agosto de 2016

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca  
América Latina  
Epidemiología  
Incidencia  
Mortalidad  
Metanálisis

## Keywords:

Heart failure  
Latin America  
Epidemiology  
Incidence  
Mortality  
Meta-analysis

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La insuficiencia cardiaca es un grave problema de salud pública. El objetivo de la revisión es estimar la carga de insuficiencia cardiaca en Latinoamérica.

**Métodos:** Revisión sistemática y metanálisis, tras búsqueda en MEDLINE, EMBASE, LILACS y CENTRAL desde enero de 1994 a junio de 2014, sin restricción de idioma. Se incluyeron estudios experimentales y observacionales con al menos 50 participantes de edad  $\geq 18$  años.

**Resultados:** Se incluyeron 143 de las 4.792 referencias recuperadas. La mayoría de los estudios se realizaron en Sudamérica (92%), principalmente en Brasil (64%). La media de edad era  $60 \pm 9$  años y la fracción de eyección media, del  $36 \pm 9\%$ . La incidencia de insuficiencia cardiaca en el único estudio poblacional identificado fue de 199/100.000 personas-años; la prevalencia, del 1% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,1-2,7%); las tasas de rehospitalización, del 33, el 28, el 31 y el 35% a 3, 6, 12 y 24-60 meses de seguimiento respectivamente, y la mediana de estancia hospitalaria, 7,0 días. La tasa de mortalidad al año fue del 24,5% (IC95%, 19,4-30,0%). La mortalidad intrahospitalaria fue del 11,7% (IC95%, 10,4-13,0%), y aumentaba en pacientes con fracción de eyección reducida, cardiopatía isquémica y enfermedad de Chagas.

**Conclusiones:** Pocos estudios han evaluado la incidencia y la prevalencia de insuficiencia cardiaca en Latinoamérica. Se hallaron altas tasas de mortalidad y de hospitalización, y la heterogeneidad es su principal limitación. Este estudio brinda la información epidemiológica disponible para la toma de decisiones sobre esta enfermedad. Se requieren más estudios con metodologías estandarizadas y en poblaciones representativas.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Heart failure is a major public health concern. The aim of this review was to estimate the burden of heart failure in Latin America.

**Methods:** Systematic review and meta-analysis following a search in MEDLINE, EMBASE, LILACS, and CENTRAL for articles published between January 1994 and June 2014, with no language restrictions. We included experimental and observational studies with at least 50 participants aged  $\geq 18$  years.

**Results:** In total, 143 of the 4792 references retrieved were included in the study. Most studies had been conducted in South America (92%), and mainly in Brazil (64%). The mean age of the patients was  $60 \pm 9$  years, and mean ejection fraction was  $36\% \pm 9\%$ . The incidence of heart failure in the single population study providing this information was 199 cases per 100 000 person-years. The prevalence of heart failure was 1% (95% confidence interval [95%CI], 0.1%-2.7%); hospital readmission rates were 33%, 28%, 31%, and 35% at 3, 6, 12, and 24 to 60 months of follow-up, respectively; and the median duration of hospitalization was 7.0 days. The 1-year mortality rate was 24.5% (95%CI, 19.4%-30.0%). In-hospital mortality was 11.7% (95%CI, 10.4%-13.0%), and the rate was higher in patients with a reduced ejection fraction, ischemic heart disease, or Chagas disease.

**Conclusions:** Few studies have evaluated the incidence and prevalence of heart failure in Latin America. High mortality and hospitalization rates were found, and the main limitation was heterogeneity between studies. The results presented provide useful epidemiologic information for decision-making

\* Autor para correspondencia: Dr. Emilio Ravignani 2024, C1014CPV Buenos Aires, Argentina.  
Correo electrónico: [aciapponi@iecs.org.ar](mailto:aciapponi@iecs.org.ar) (A. Ciapponi).

related to this disease. Further studies with standardized methods and representative populations are needed in this line.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

ALC: América Latina y el Caribe  
 ECh: enfermedad de Chagas  
 FER: fracción de eyección reducida  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 TL: tasa de letalidad

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico frecuente que representa la etapa terminal de varias cardiopatías y constituye un grave problema de salud pública. La prevalencia de la IC en la población adulta de Estados Unidos oscila entre el 1 y el 2% y alcanza el 10% de las personas de 75-80 años<sup>1,2</sup>. La presentación aguda es uno de los motivos más frecuentes de consulta en la sala de urgencias y una causa habitual de hospitalización en unidades de cuidados intensivos.

La IC es un síndrome clínico que resulta de una alteración en el llenado ventricular o el gasto cardiaco y se puede clasificar en IC con fracción de eyección (FE) reducida (FER) e IC con FE conservada, que incluye a más del 50% de todos los pacientes con IC<sup>1,3</sup>.

No se ha caracterizado con precisión la carga de la enfermedad causada por la IC, dado que se carece de cálculos poblacionales confiables de su prevalencia, su incidencia y su pronóstico, en particular para regiones como América Latina y el Caribe (ALC)<sup>4,5</sup>. Parte del problema reside en la variación observada entre los estudios en cuanto a las definiciones de IC y los métodos de diagnóstico utilizados<sup>6</sup>. Dado que la evidencia sobre la epidemiología de la IC en ALC es escasa y de difícil acceso, existe la necesidad de un abordaje sistemático para obtener toda la investigación disponible en la región con el fin de resumir el conocimiento actual y guiar el rumbo futuro de la investigación. Por ello, se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía con metanálisis, para calcular la carga de la IC en ALC.

## MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía publicada, siguiendo los parámetros de informe de la guía del metanálisis de estudios observacionales<sup>7</sup> y la declaración PRISMA<sup>8,9</sup> (tabla 1 y tabla 2 del material suplementario).

### Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados entre enero de 1994 y junio de 2014 en las principales bases de datos regionales e internacionales: MEDLINE, EMBASE, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y CENTRAL (Biblioteca Cochrane) sin restricción de idioma. También revisamos las listas de referencias para identificar posibles estudios adicionales. Los resúmenes solo se incluyeron si

contenían información completa para evaluarlos. La estrategia de búsqueda se detalla en la tabla 3 del material suplementario.

### Criterios de elegibilidad, participantes y medidas de los resultados

Se incluyeron ensayos controlados y aleatorizados o cuasi-aleatorizados, estudios de cohorte, de casos y controles, de corte transversal y series de casos. Solo se incluyeron estudios con población de edad > 18 años y que tuvieran por lo menos 50 casos. Si se encontraban datos duplicados en más de una publicación, se seleccionaba la muestra de mayor tamaño. Las medidas de resultados fueron la incidencia y la prevalencia de IC, la tasa de hospitalizaciones por IC a 30, 60 y 90 días, a 6 meses y a 1 año, la duración de la hospitalización por servicio (urgencias, sala, unidad de terapia intensiva) y tasa de letalidad (TL) a 30, 60 y 90 días, a 6 meses y a 1 año.

### Proceso de recolección de datos, selección de artículos y extracción de datos

Todas las fases de selección y procesamiento del estudio se llevaron a cabo con EROS<sup>10</sup>. Pares de revisores seleccionaron artículos de manera independiente evaluando los títulos y los resúmenes de los estudios identificados según criterios preespecificados, y extrajeron datos de estos. Las discrepancias se resolvieron por consenso con el resto del equipo de investigación. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores de los artículos para obtener información suplementaria.

### Evaluación del riesgo de sesgo

Se evaluó usando la lista de verificación STROBE<sup>11</sup> y teniendo en cuenta artículos metodológicos<sup>12-14</sup>. Los ítems evaluados fueron: selección de los participantes, control de factores de confusión, medición de la exposición y los resultados y conflictos de intereses (tabla 4 y tabla 5 del material suplementario). Pares de revisores independientes evaluaron la calidad metodológica, y las discrepancias se resolvieron por consenso con el resto del equipo.

### Análisis estadístico

Se realizó un metanálisis de proporciones. Se aplicó una transformación arco seno para estabilizar la varianza de las proporciones<sup>15</sup>. En los casos en que se encontró heterogeneidad entre estudios, se aplicó el modelo de DerSimonian-Laird de efectos aleatorios que considera la variabilidad entre estudios<sup>16,17</sup>. Calculamos el  $I^2$  como medida de la proporción combinada atribuible a la heterogeneidad entre estudios<sup>18</sup>. Para todos los análisis se utilizaron Stats-Direct y STATA 13.0.

Las incidencias se expresan como densidad de la incidencia mediante el número de casos/100.000 personas-años<sup>19</sup>. Si no se informaban las personas-años, se calculó este número multiplicando el tamaño de la muestra por la media de seguimiento.

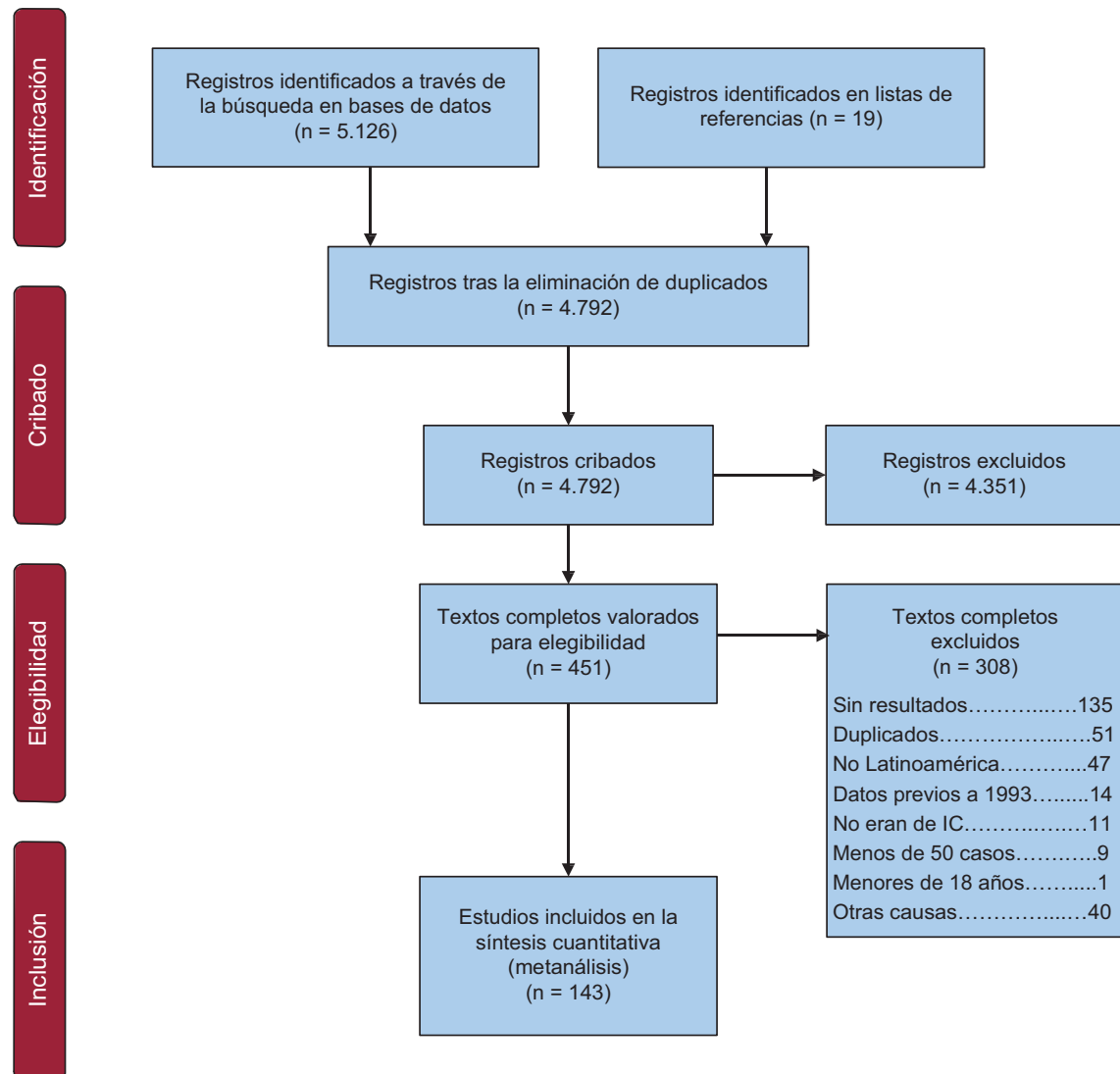


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios. IC: insuficiencia cardiaca.

Se planificaron análisis por subgrupos preespecificados según la clasificación de IC, FER ( $\leq 35\%$ ) o FE conservada, por presión arterial (baja/normal frente a alta), por etiología, por caso índice de IC (hospitalización o rehospitalización) y por edad (en cuatro categorías: 18-39, 40-64, 65-79 y  $\geq 80$  años) y análisis de sensibilidad por riesgo de sesgo de los estudios y otro *post-hoc* por definición de IC utilizada en los estudios.

## RESULTADOS

La búsqueda identificó 4.792 referencias y finalmente se incluyeron 143 estudios (figura 1). Las características y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se detallan en la tabla 5 y la tabla 6 del material suplementario.

La mayoría de los estudios incluidos se realizaron en América del Sur (92%), mayormente en Brasil (64%) y Argentina (22%), y la mayoría se publicaron entre 2005 y 2013. Los estudios incluidos involucraron a una mediana de 257 (intervalo, 56-14.391.282) pacientes, con una media de edad de  $60,34 \pm 8,98$  años. La proporción media de participantes varones fue del  $61,07 \pm 11,48\%$ . La mayoría de los estudios (80%) incluyeron a participantes de poblaciones específicas, como hospitalizados (64%), con FER (63%)

o en clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* III-IV ( $59,42 \pm 35,49\%$ ). En cuanto a la definición de IC, en la mayoría se utilizaron definiciones clínicas y métodos diagnósticos (49%), registros (24%) y escalas validadas (15%) o no se definió (6%).

La FE media fue del  $35,93 \pm 8,58\%$ . La mayoría de los estudios incluían más de una etiología (79%), pero la etiología evaluada exclusivamente con mayor frecuencia fue la enfermedad de Chagas (ECh) (13%). Las comorbilidades informadas fueron diabetes mellitus (32%), hipertensión (62%), fibrilación auricular (22%), enfermedad renal (25%) y anemia (40%).

Los diseños de estudio más habituales fueron estudios de cohortes (32%) y registros o estudios de vigilancia (20,27%). El 31% de los estudios tienen bajo riesgo de sesgo por selección; el 49%, por control de factores de confusión; el 79%, por medición y exposición de resultados, y el 94%, por posibles conflictos de intereses.

Los hallazgos principales en la población general se resumen en la tabla 1, y en poblaciones específicas definidas por gravedad (FE  $\leq 35\%$ , edad  $> 65$  años y etiología (ECh, diabetes mellitus, enfermedad isquémica, insuficiencia aórtica grave, cardiomiopatía dilatada idiopática e hipertensiva), en la tabla 2. La lista de las referencias completas, según el resultado presentado, se puede consultar en la tabla 7 del material suplementario.

**Tabla 1**  
Resumen de los hallazgos principales en población general

Resultados	Años (N.º de estudios)	País	Estudios incluidos, n	Pacientes, n	Estimaciones (IC95%)	I <sup>2</sup> (%)
Incidencia de IC	2003	Brasil	1	1.091	199/100.000 personas-años	NA
Prevalencia de IC (%)	1999-2009	Antigua y Barbuda, y Cuba	2	87.204	1,01 (0,13-2,74)	NA
Tasa de hospitalización a 90 días (%)	2005-2007-2009 (2)-2011-2012	Argentina y Brasil	6	2.180	33,44 (19,50-49,05)	97,9
Tasa de hospitalización a 6 meses (%)	2009-2013	Brasil	2	199	28,16 (9,74-51,60)	NA
Tasa de hospitalización a 1 año (%)	1998-2003-2005 (2)-2008 (3)-2009 (3)-2010 (2)	Argentina y Brasil	12	2.720	30,69 (25,39-36,25)	88
Tasa de hospitalización a 2-5 años (%)	2006-2007-2008-2009-2010 (2)-2013 (2)	Argentina, Brasil y Uruguay	8	2.483	35,24 (24,00-47,37)	97,2
Hospitalización (sin determinación del departamento) (días)	2004 (3)-2005-2006 (3)-2007 (2)-2008 (1)-2009 (2)-2010-2011 (2)-2012 (2)-2014	Argentina, Brasil, Chile y Colombia	18	200.378	7,00 [5,20-11,00]	NA
Hospitalización en unidad de cuidados intensivos (días)	2006-2007-2012	Argentina y Brasil	3	833	6,90 [3,03-8,23]	NA
Hospitalización en urgencias (días)	2008	Brasil	1	100	8,45 ± 12,90	NA
Hospitalización en sala general (días)	1999-2005-2006-2007-2009-2010 (2)	Brasil, Chile, Perú y Antigua y Barbuda	7	66.321	11,50 [10,00-19,02]	NA
Mortalidad	2003	Brasil	1	1.091	168,00 (83,90-300,50)/100.000 personas-años	NA
TL hospitalaria	1998-1999 (2)-2004 (3)-2005 (2)-2006 (6)-2007 (4)-2008 (2)-2009 (3)-2010 (6)-2011-2012 (3)-2013 (3)-2014	Antigua y Barbuda, Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México	37	759.636	11,67% (10,39-13,02)	99,5
TL a 60 días	2011	Brasil	1	89	11,24% (5,52-19,69)	NA
TL a 90 días	2005-2006-2009 (2)-2010-2012	Argentina y Brasil	6	1.856	17,26% (11,72-23,62)	88,4
TL a 6 meses	2006-2008-2009	Argentina y Brasil	3	3.128	24,00% (7,78-45,59)	92,1
TL a 1 año	1998-2003 (2)-2005 (2)-2007-2008 (4)-2009 (5)-2010 (4)-2011-2012 (2)-2013 (2)	Argentina, Brasil, Chile y Jamaica	25	7.714	24,52% (19,42-30,02)	96,6
TL a 2-5 años	2006 (2)-2007 (4)-2008 (3)-2009 (5)-2010 (3)-2011 (4)-2012 (4)-2013 (3)-2014 (3)-2015	Argentina, Brasil, Chile, México, Cuba y Uruguay	32	11.425	27,22% (22,51-32,18)	97
TL a más de 5 años	2005-2009-2010 (2)-2011	Argentina, Brasil y Chile	5	4.745	47,43% (36,55-58,43)	98,2

IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no aplicable; TL: tasa de letalidad.

Las citas bibliográficas de cada estudio se detallan en la [tabla 7 del material suplementario](#). En este se encuentran las referencias completas según los resultados presentados en esta tabla

Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

## Incidencia

Un estudio poblacional de cohortes brasileño mostró una incidencia de IC de 199 casos/100.000 personas-años. Dos estudios de cohortes (uno en pacientes con ECh y el otro en pacientes mayores de 65 años) informaron una incidencia de IC en Argentina de 137 y 557/100.000 personas-años respectivamente. Debido a la heterogeneidad de las poblaciones de los estudios, no se combinaron los resultados ([tabla 7 del material suplementario<sup>1-3</sup>](#)).

## Prevalencia

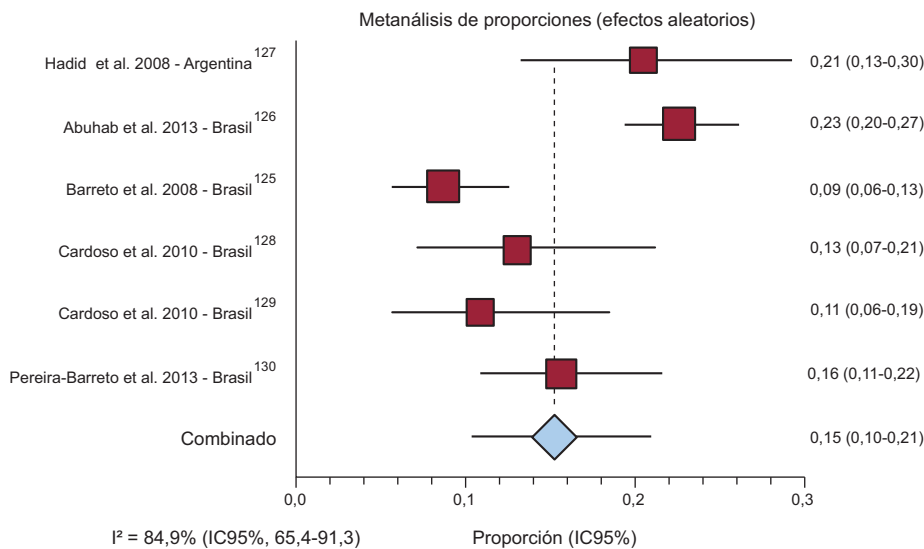
Tres estudios poblacionales informaron la prevalencia de IC (dos de Cuba y uno de Antigua y Barbuda). Uno de los estudios cubanos informó una prevalencia alta, del 10,8% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 9,75-13,16%), pero no se incluyó en el metanálisis final porque no utilizó un muestreo probabilístico. El metanálisis de los estudios restantes mostró una prevalencia combinada del 1,01% (IC95%, 0,13-2,74%) ([tabla 7 del material suplementario<sup>4-6</sup>](#)). Además, dos estudios indicaron prevalencia de

**Tabla 2**  
Resumen de los principales hallazgos en población específica

Resultados por subgrupos	Años (N.º de estudios)	País	Estudios <sup>a</sup> , n	Pacientes, n	Estimaciones (IC95%)	I <sup>2</sup> (%)
<i>Incidencia</i>						
Chagas	2005	Argentina	1	566	137/100.000 personas-años	NA
Mayores de 65 años <sup>b</sup>	2005	Argentina	1	1.922	557/100.000 personas-años	NA
<i>Tasa de hospitalización a 1 año</i>						
IC grave (FE ≤ 35%)	2005, 2008 (2), 2009, 2010	Argentina y Brasil	5	1.206	32,59% (25,14-40,51)	
Diabetes mellitus	2011	Argentina	1	NI	55,56% (40,08-64,74)	NA
<i>Tasa de hospitalización a 2-5 años</i>						
IC grave (FE ≤ 35%)	2008, 2010, 2013 (2)	Brasil	4	582	38,10% (16,74-62,24)	
Regurgitación mitral grave crónica	2009	Argentina	1	269	5,95% (3,44-9,48)	NA
Chagas e IC grave	2011	Brasil	1	56	16,07% (7,62-28,33)	NA
<i>Duración de hospitalización (días)</i>						
Chagas	2013	Brasil	1	58	Mediana, 7 [2-11]	NA
<i>Mortalidad cada 100.000 personas</i>						
Chagas	2012	Brasil	1	NI	3,40 <sup>c</sup>	NA
Chagas	2005	Brasil	1	NI	7,18 <sup>d</sup>	NA
Chagas	2009	Brasil	1	NI	1,12 <sup>e</sup>	NA
<i>TL hospitalaria (%)</i>						
IC grave (FE ≤ 35%)	2007, 2008, 2010 (2), 2013 (2)	Brasil y Argentina	6	2.330	15,38 (10,38-21,16)	
Chagas		Brasil	4	217	18,43 (9,12-30,08)	
Enfermedad isquémica		Brasil, Argentina, México	4	595	23,42 (12,52-36,50)	
<i>TL a 90 días (%)</i>						
Chagas	2010	Brasil	1	46	30,43 (17,74-45,75)	NA
<i>TL a 1 año (%)</i>						
IC grave (FE ≤ 35%)	2005, 2008 (4), 2009 (2), 2010, 2013 (2)	Brasil y Argentina	10	2.481	33,47 (21,09-47,12)	
Chagas	2005, 2008 (2), 2009 (2), 2011, 2013	Brasil	7	590	34,78 (17,08-54,99)	
Enfermedad isquémica y diabetes mellitus	2014	Brasil	1	198	9,09 (5,47-13,99)	NA
Regurgitación aórtica grave crónica asintomática	2011	Argentina	1	294	1,70 (0,55-3,92)	NA
<i>TL a 2-5 años (%)</i>						
Chagas	2005, 2006, 2008 (4), 2010 (2), 2011 (2), 2012, 2013 (2), 2014	Brasil y Argentina	14	1.468	33,44 (25,87-41,46)	
Enfermedad isquémica	2013	Brasil	1	79	17,72 (10,04-27,94)	NA
Regurgitación aórtica grave crónica asintomática	2011	Argentina	1	269	2,23 (0,82-4,79)	NA
Cardiomiopatía dilatada idiopática	2011	Argentina	1	106	24,53 (16,69-33,84)	NA
<i>TL a más de 5 años (%)</i>						
Chagas	2005 (2)	Brasil	2	242	67,35 (24,83-97,23)	
Cardiomiopatía dilatada idiopática	2003	Brasil	1	142	35,24 (30,85-39,83)	NA
Enfermedad isquémica	2003	Brasil	1	212	32,08 (25,85-38,81)	NA
Cardiomiopatía hipertensiva dilatada	2003	Brasil	1	170	26,47 (20,00-37,77)	NA

FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no aplicable; NI: no indicado; TL: tasa de letalidad.

<sup>a</sup> Las citas bibliográficas completas de cada estudio se detallan en la [tabla 7](#) del [material suplementario](#).<sup>b</sup> Se trata de 920 pacientes hipertensos y 230 no hipertensos.<sup>c</sup> Datos de 2007.<sup>d</sup> Datos de 1995 en Salvador de Bahía.<sup>e</sup> Datos de 2006 en São Paulo, Brasil.



**Figura 2.** Mortalidad hospitalaria de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección  $\leq 35\%$  (efectos aleatorios). Las citas bibliográficas se relacionan en la [tabla 7 del material suplementario](#). IC95%: intervalo de confianza del 95%.

IC en pacientes con síndrome coronario agudo y muestran un resultado combinado del 7,88% (IC95%, 7,16-8,62%) ([tabla 7 del material suplementario](#)<sup>7,8</sup>).

### Hospitalización

El metanálisis de las tasas de hospitalización a 90 días, 6 meses, 1 año y 2-5 años mostró cálculos combinados del 33,44% (IC95%, 19,50-49,05%), el 28,16% (IC95%, 9,74-51,60%), el 30,69% (IC95%, 25,39-36,25%) y el 35,24% (IC95%, 24,00-47,37%) respectivamente. Además se encontraron estudios que reportaron este resultado en pacientes con IC grave, regurgitación mitral grave crónica y ECh con IC grave ([tabla 2](#)).

Cuatro estudios que utilizaron escalas validadas como definición de IC mostraron una tasa de hospitalización al año del 31,94% (IC95%, 17,08-48,97%;  $I^2$ , 91,7%) y los cinco que tenían bajo riesgo de sesgo de selección de participantes, del 25,73% (IC95%, 19,10-32,97%;  $I^2$ , 95,6%) ([tabla 7 del material suplementario](#)<sup>9-48</sup>).

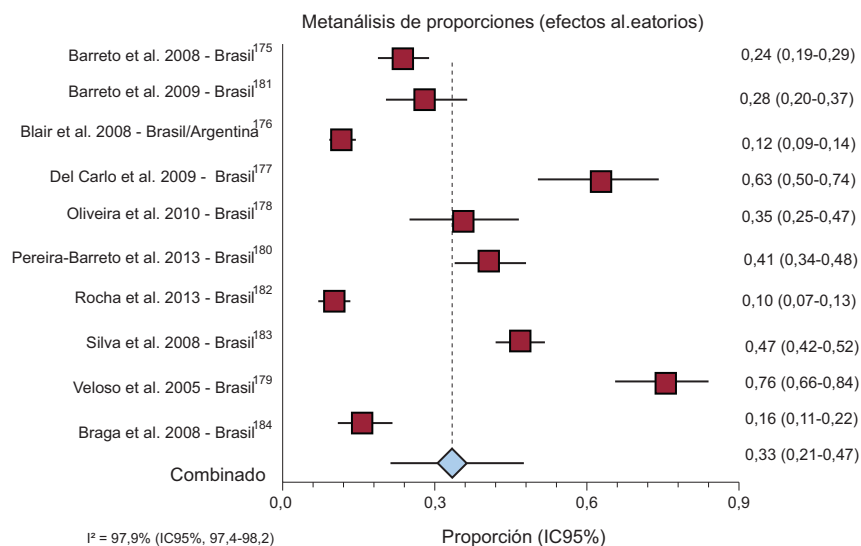
### Duración de la hospitalización

En los estudios que informaron ingresos por IC en la unidad de cuidados intensivos, la mediana de la duración de la hospitalización fue 6,9 días: 11,50 días en las salas generales y 8,45 días en sala de urgencias. Dieciocho estudios que no informaron el área hospitalaria tenían una mediana de 7,0 días ([tabla 7 del material suplementario](#)<sup>49-77</sup>).

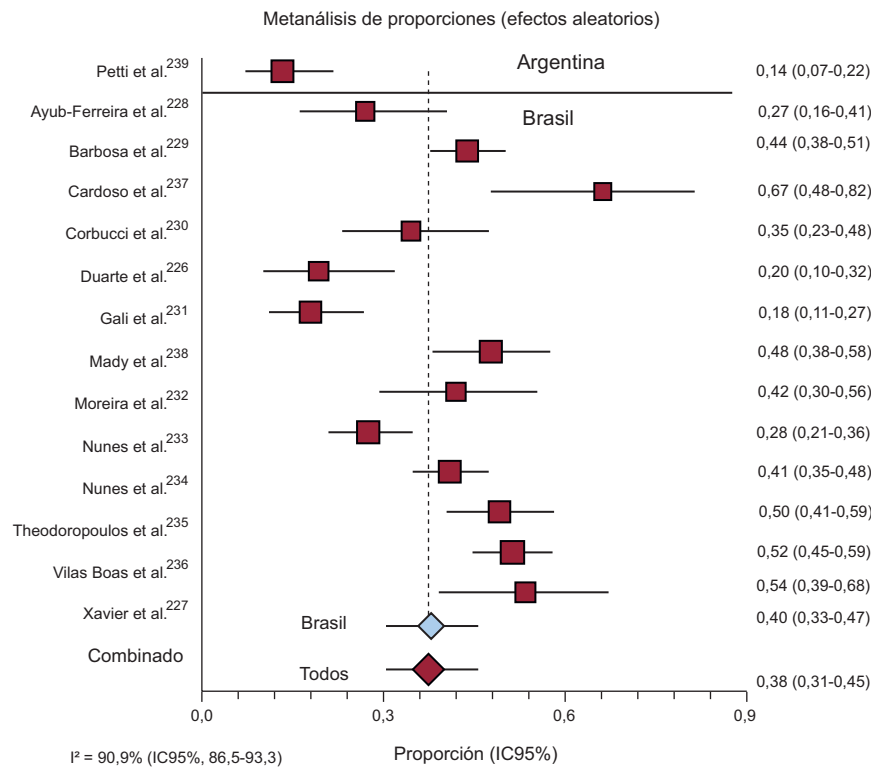
### Mortalidad

Un estudio poblacional brasileño, con muestreo probabilístico de múltiples etapas, encontró una mortalidad de 168,00 (IC95%, 83,90-300,50)/100.000 personas-años.

Cinco registros y estudios de vigilancia de Brasil y uno de Argentina informaron la mortalidad anual por IC cada 100.000 habitantes. Un registro nacional argentino con datos recogidos



**Figura 3.** Tasa de letalidad a 1 año de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección  $\leq 35\%$ . Las citas bibliográficas se relacionan en la [tabla 7 del material suplementario](#). IC95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 4.** Tasa de letalidad a 2-5 años de los pacientes con insuficiencia cardiaca y diagnóstico de enfermedad de Chagas, por país. Las citas bibliográficas se relacionan en la [tabla 7](#) del [material suplementario](#). IC95%: intervalo de confianza del 95%.

desde 1995 a 2005 mostró una reducción del 22,95% en la mortalidad de la población mayor de 35 años. Además, un estudio brasileño informó una reducción del 71% en la mortalidad desde 1992 a 2008 en São Paulo y otro, de Salvador de Bahia, mostró un descenso de la mortalidad desde 1992 a 1995. Por otro lado, un estudio realizado en Rio de Janeiro, São Paulo y Rio Grande do Sul mostró una mortalidad más alta entre los varones mayores de 50 años ([tabla 7](#) del [material suplementario](#)<sup>78-87</sup>).

### Tasa de letalidad hospitalaria

Treinta y siete estudios indicaron una mortalidad hospitalaria combinada del 11,67% (IC95%, 10,39-13,02%).

Ocho estudios que utilizaron escalas validadas como definición de IC mostraron una TL al año del 12,78% (IC95%, 10,43-15,33%;  $I^2$ , 56,4%) y los 13 que tenían bajo riesgo de sesgo de selección de participantes, del 14,13% (IC95%, 9,22-19,88%;  $I^2$ , 97,6%).

Cuatro estudios informaron una TL hospitalaria de los pacientes con ECh combinada del 18,43% (IC95%, 9,12-30,08%) y seis estudios informaron una TL de los pacientes con FER del 15,38% (IC95%, 10,38-21,16%) ([figura 2](#) y [tabla 7](#) del [material suplementario](#)<sup>88-138</sup>).

### Tasas de letalidad

Solo un estudio brasileño informó tasas de mortalidad a los 60 días del 11,24% (IC95%, 5,52-19,69%). La mortalidad a 90 días, 6 meses, 1 año, 2-5 años y > 5 años mostró cálculos combinados del 17,26% (IC95%, 11,72-23,62%), el 24,00% (IC95%, 7,78-45,59%), el 24,52% (IC95%, 19,42-30,02%), el 27,22% (IC95%, 22,51-32,18%) y el 47,43% (IC95%, 36,55-58,43%) respectivamente.

Cuatro estudios que utilizaron escalas validadas como definición de IC mostraron una TL al año del 20,06% (IC95%, 12,05-29,51%;  $I^2$ , 80%) y seis estudios, una TL a 2-5 años del 24,96% (IC95%, 15,20-36,21%;  $I^2$ , 92,9%).

Los nueve que tenían bajo riesgo de sesgo de selección de participantes mostraron una TL al año del 21,74% (IC95%, 14,64-29,80%;  $I^2$ , 96,8%) y nueve estudios, una TL a 2-5 años del 30,59% (IC95%, 19,91-42,44%;  $I^2$ , 97,6%).

Nueve de estos estudios realizados en Brasil y uno realizado tanto en Brasil como en Argentina informaron una TL al año de los pacientes con FER del 33,47% (IC95%, 21,09-47,12%) ([figura 3](#)).

Catorce estudios informaron la TL a 2-5 años de los pacientes con ECh. La TL combinada en los 13 estudios de Brasil fue del 39,92% (IC95%, 33,22-46,82%); en el único estudio de Argentina fue del 13,68% (IC95%, 6,19-21,08%) y la mortalidad total, del 37,83% (IC95%, 30,60-45,34%) ([figura 4](#)).

Seis estudios informaron la TL a 1 año de los pacientes con ECh. Dos estudios que evaluaron a pacientes con IC grave ( $FE \leq 35\%$ ) presentaron una TL combinada a 1 año del 62,76% (IC95%, 51,88-73,03%) y cuatro estudios en pacientes con  $FE > 35\%$ , del 33,30% (IC95%, 20,23-47,84%) ([tabla 7](#) del [material suplementario](#)<sup>139-250</sup>).

### DISCUSIÓN

Nuestro estudio resume la evidencia disponible sobre la carga de la IC en ALC. El único estudio poblacional identificado que indicaba incidencia es de Brasil y muestra tasas similares a las de estudios estadounidenses, con 310/100.000 personas-años<sup>20</sup> (564 varones y 327 mujeres/100.000 personas-años<sup>21</sup>). En nuestra revisión, como era de esperar, la incidencia fue mayor en poblaciones ancianas, como en otros estudios<sup>22-24</sup>.

Del mismo modo, nuestra estimación de prevalencia fue del 1,01%, similar a la del estudio REACH<sup>25</sup> y en línea con la estadística de la *American Heart Association*<sup>26</sup>, que informaron un 0,4-1,4% y un 2% respectivamente. Sin embargo, otros estudios en Estados Unidos y Europa indicaron valores más altos (del 1 al 14%)<sup>22,24,27</sup>. La fiabilidad de las estimaciones de prevalencia está limitada por diferencias en los abordajes diagnósticos de IC y por la edad de las

poblaciones incluidas. Por ejemplo, algunos estudios aplicaron escalas validadas para la clasificación de IC, mientras que otros utilizaron definiciones clínicas y declaraciones de pacientes o confiaron en los registros de altas hospitalarias<sup>22</sup>. Es sabido que en los próximos años aumentarán los casos de IC, aunque disminuyera la incidencia, debido a la creciente población anciana<sup>28</sup> y la epidemia de factores de riesgo de IC en ALC reflejada en los estudios del Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para América del Sur (CESCAS)<sup>29</sup>, la *Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America* (CARMELA)<sup>30</sup> y el *Latin American Consortium of Studies in Obesity* (LASO)<sup>31,32</sup>.

Las rehospitalizaciones causan una enorme carga para los sistemas de salud y la sociedad, y en parte se deben al incumplimiento de las guías para IC, especialmente en ALC<sup>33,34</sup>. Nuestro estudio encontró tasas y duración de hospitalización similares a las de los estudios de Estados Unidos y Europa<sup>25,35-38</sup>.

En Argentina, un estudio nacional que incluyó datos de 1999 a 2005 mostró una disminución de las tasas de mortalidad por IC (tabla 7 del material suplementario<sup>79</sup>). Un estudio poblacional de cohortes realizado a fines de la década de los noventa en Brasil informó una tasa bruta de mortalidad por IC de 168/100.000 personas-años, mientras que en Estados Unidos la tasa total de muertes estandarizada por edad fue en 2009 de 82,3/100.000 personas-años<sup>26</sup>. Estas disparidades pueden relacionarse con variaciones en el cumplimiento del tratamiento, tasas de hospitalización y etiología multifactorial de la IC en el paciente anciano. En Brasil se observó una reducción de las tasas de mortalidad debida a miocardiopatía relacionada con ECh entre 1985 y 2006<sup>39</sup>. Las campañas coordinadas para controlar el contagio por vector y por transfusiones de sangre contribuyeron a esta reducción<sup>40</sup>.

Se ha estimado una mortalidad hospitalaria del 11,67%, y fue más alta (15,38%) entre los pacientes con FER. También se ha observado peor pronóstico en los pacientes con enfermedad isquémica y ECh (el 23,42 y el 18,43% respectivamente). Estas tasas son más altas que las observadas en otros estudios que mostraron una mortalidad hospitalaria en descenso<sup>37,38,41</sup>.

Según seis estudios de Argentina y Brasil, la tasa de mortalidad combinada a 90 días fue del 17,26%, y aún mayor (30,40%) entre los pacientes con ECh. Aunque a corto plazo estas tasas son más altas que las informadas en otros países, a largo plazo se parecen, lo que probablemente refleje no solo diferencias de los pacientes con IC, sino también en los sistemas de salud. Además, se observa una TL comparable a otras publicadas<sup>22,42</sup>.

En las últimas dos décadas, se ha modificado marcadamente la epidemiología del infarto de miocardio debido al aumento de la frecuencia de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, los mejores tratamientos y el descenso de las tasas de mortalidad a corto plazo<sup>43</sup>. El drástico descenso de la mortalidad del infarto de miocardio genera una proporción creciente de supervivientes con IC. Se ha calculado que el 7,9% de los pacientes con síndrome coronario agudo sufrían IC. Sin embargo, no se encontraron estudios que informen la incidencia de IC en pacientes con cardiopatía isquémica.

Faltan datos fiables sobre la etiología de la IC en ALC, ya que en alrededor de un tercio de los casos no la determinaban. Las etiologías más comúnmente indicadas fueron la ECh (36%) y la cardiopatía isquémica (35%), aunque estas cifras deben considerarse con precaución, pues no se basan en estudios poblacionales (tabla 6 del material suplementario). Algunos ensayos clínicos controlados y aleatorizados concluyeron que la prevalencia de enfermedad coronaria era del 68% en Estados Unidos<sup>44</sup>, mientras que un estudio de base poblacional británico, publicado en 1999, informó que la enfermedad coronaria causaba IC en el 36% de los casos<sup>45</sup>. Estas diferencias en la etiología de la IC no son sorprendentes, dada la alta prevalencia de ECh en Sudamérica.

En todo el mundo, y en ALC, son muy escasos los datos sobre la epidemiología de la IC con FEC; por otra parte, el estudio I PREFER<sup>46</sup> informó que la prevalencia de FE conservada en pacientes con IC de ALC fue del 69%.

### Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Aunque buscó evidencias publicadas y no publicadas indexadas en bases de datos electrónicas, es posible que se haya omitido bibliografía gris, en particular registros de IC. Además, se halló gran heterogeneidad, incluso en los análisis por subgrupos preespecificados que se pudo realizar. La variabilidad en la definición de IC, la selección de los participantes y la gran variabilidad en la prevalencia de factores de riesgo en ALC<sup>34</sup> podrían explicar parte de la heterogeneidad clínica, aunque los análisis de sensibilidad considerando solo estudios que utilizaron escalas validadas o los de bajo riesgo de sesgo no mostraron diferencias importantes con el análisis primario. Si bien se utilizó el modelo de efectos aleatorios para minimizar este problema habitual en las revisiones epidemiológicas, las estimaciones centrales deben considerarse con precaución, y se debería considerar los intervalos de confianza como la mejor aproximación a la realidad. De esta manera se aprovecha la fortaleza de la técnica metanalítica de aumentar la precisión estadística ponderando por el peso de los estudios, lo cual resulta más informativo que la mera exposición de los parámetros de dispersión o solo los valores provenientes de cada estudio primario. Probablemente, nuestra principal limitación sea la escasez de estudios con adecuada calidad metodológica en la región, ya que la mayor parte de la información provino de muestras no representativas y solo de algunos países. Es necesario enfatizar la escasez de información disponible en la región, ya que la mayoría de los estudios identificados son de Brasil o Argentina, países con rentas per cápita relativamente altas para la región. Aunque la IC es un trastorno frecuente, es muy escasa la información disponible de estudios poblacionales que evalúen su epidemiología. Además, la mayoría de los estudios reclutaron a pacientes hospitalizados, lo que hace que la evidencia sea mejor sobre los pacientes más sintomáticos y aquellos con peor FE.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio tiene varias fortalezas. Una de ellas es la estricta metodología utilizada<sup>7-9</sup>, que incluyó una estrategia de búsqueda muy sensible. Consecuentemente, nuestra revisión sistemática superó las revisiones narrativas previas al incluir muchas más referencias<sup>34</sup>. Además, siempre que fue posible se realizó análisis por subgrupos y de sensibilidad preespecificados y se presenta el metanálisis de los estudios más comparables.

### CONCLUSIONES

La IC es un síndrome frecuente en ALC, pero hay una franca escasez de estudios poblacionales de buena calidad, especialmente sobre incidencia y prevalencia. Entre los estudios identificados (principalmente hospitalarios), la causa de IC es mayormente la ECh o la cardiopatía isquémica, pero la heterogeneidad encontrada indica cautela en su interpretación.

Las tasas de hospitalizaciones de pacientes con IC son marcadamente altas. La mortalidad mostró una tendencia decreciente pero todavía alta, más aún en los pacientes con peor FE, cardiopatía isquémica o ECh.

Nuestro estudio podría ayudar a los tomadores de decisiones latinoamericanos a diseñar estrategias preventivas y terapéuticas de calidad para afrontar el problema sanitario creciente que implica la IC.

En ALC se requieren más estudios de calidad metodológica adecuada con muestras representativas, que utilicen criterios



diagnósticos de IC validados e indiquen datos separados por sexo, edad, etiología, FE y otros factores pronósticos relevantes.

## FINANCIACIÓN

Subsidio independiente de Novartis Argentina S.A. e Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Hay escasez de estudios poblacionales acerca de la epidemiología de la IC en Latinoamérica. Sus principales causas son: isquemia y miocardiopatía dilatada idiopática, valvular, hipertensiva y chagásica. Esta alcanza el 41% de los casos en zonas endémicas y es la de peor pronóstico
- La región no solo se enfrenta a los factores de riesgo y la epidemiología de IC de los países desarrollados, sino además la correspondiente a la ECh
- La IC puede ser causa del 6,3% de las muertes y de la mayoría de las hospitalizaciones de pacientes afectos

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Tras una exhaustiva búsqueda sistemática de la literatura, se ha identificado un único estudio poblacional que informa de una incidencia de 199 casos/100.000 personas-años y dos estudios que muestran prevalencias poblacionales en el orden del 1%. Hay escasez de estudios poblacionales de buena calidad metodológica en estos aspectos epidemiológicos
- Entre los estudios identificados (principalmente en población hospitalizada), la IC es resultado mayormente de las cardiopatías chagásica e isquémica. Las tasas de hospitalizaciones y mortalidad de los pacientes con IC son marcadamente altas, especialmente la de estas etiologías y de pacientes con disfunción sistólica
- Nuestro estudio aporta elementos que pueden ayudar a los decisores latinoamericanos a diseñar estrategias preventivas y terapéuticas para afrontar el creciente problema sanitario que la IC conlleva

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2016.04.045](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.045).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–52.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194–202.
3. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–50.
4. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:208–25.
5. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl L:L2–9.
6. Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, Van der Maas PJ. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health*. 1994;84:20–8.
7. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008–12.
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
10. Glujovsky D, Bardach A, García Martí S, Comandé D, Ciapponi A. EROS: a new software for early stage of systematic reviews. *Value Health*. 2011;14 Suppl:A564.
11. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453–7.
12. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol*. 2007;36:666–76.
13. Fowkes F, Fulton P. Critical appraisal of published research: introductory guidelines. *BMJ*. 1991;302:1136–40.
14. Berra S, Elorza-Ricart JM, Estrada M-D, Sánchez E. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales. *Gac Sanit*. 2008;22:492–7.
15. Freeman MF, Tukey JW. Transformations related to the angular and the square root. *Ann Math Stat*. 1950;21:607–11.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–88.
17. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [actualizado Sep 2009]. The Cochrane Collaboration 2008 [citado 30 Jun 2015]. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
19. Rothman K, Greenland S, editores. *Modern epidemiology*. Measures of effect and measures of association. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 51–70.
20. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, Olson J, Shea S, Liu K, et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2008;168:2138–45.
21. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–402.
22. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11:404–15.
23. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–209.
24. Bleumink GS, Knetusch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. 2004; 25:1614–9.
25. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD, et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:60–9.
26. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143–52.
27. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–59.
28. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:472–9.
29. Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutierrez L, Lanás F, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: a population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. *Int J Cardiol*. 2015;183:82–8.
30. Schargrodsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Aycaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*. 2008;121:58–65.
31. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gomez LF, Perel P, Pichardo R, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS One*. 2013;8:e54056.

32. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gomez E, Castro P, et al. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:949–58.
33. Guimaraes GV, Carvalho VO, Torlai V, Bocchi EA. Physical activity profile in heart failure patients from a Brazilian tertiary cardiology hospital. *Cardiol J*. 2010;17:143–5.
34. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adecuación en España a las recomendaciones terapéuticas de la guía de la ESC sobre insuficiencia cardíaca: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:785–93.
35. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309:355–63.
36. Frigola-Capell E, Comin-Colet J, Davins-Miralles J, Gich-Saladich I, Wensing M, Verdu-Rotellar JM. Trends and predictors of hospitalization, readmissions and length of stay in ambulatory patients with heart failure. *Rev Clin Esp*. 2013;213:1–7.
37. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993–2001. *Heart*. 2003;89:615–20.
38. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW, Committee ASA, et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007;153:1021–8.
39. Santo AH. [Chagas disease-related mortality trends, state of Sao Paulo, Brazil, 1985 to 2006: a study using multiple causes of death]. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26:299–309.
40. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica: resumo executivo. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96:434–42.
41. Chen J, Dharmarajan K, Wang Y, Krumholz HM. National trends in heart failure hospital stay rates, 2001 to 2009. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1078–88.
42. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008;101:1016–22.
43. Gerber Y, Weston SA, Berardi C, McNallan SM, Jiang R, Redfield MM, et al. Contemporary trends in heart failure with reduced and preserved ejection fraction after myocardial infarction: a community study. *Am J Epidemiol*. 2013;178:1272–80.
44. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97:282–9.
45. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999;20:421–8.
46. Magana-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: an epidemiological regional study). *Am J Cardiol*. 2011;108:1289–96.